

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1910

THÈSE

N° 108

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

ÉTIENNE CHABROL

Ancien interne lauréat des hôpitaux de Paris

Lauréat de la Faculté de Médecine

Né à Condat-en-Féniérs (Cantal), le 13 juin 1883.

LES

PANCRÉATITES

DANS LES

ALTÉRATIONS DU FOIE

Président : M. GILBERT, Professeur.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1910

108

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1910

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

ÉTIENNE CHABROL

Ancien interne lauréat des hôpitaux de Paris
Lauréat de la Faculté de Médecine

Né à Condat-en-Féniérs (Cantal), le 13 juin 1883.

LES

PANCRÉATITES

DANS LES

ALTÉRATIONS DU FOIE

Président : M. GILBERT, Professeur.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1910



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M.	LANDOUZY.
Professeurs.	MM.	
Anatomie		NICOLAS.
Physiologie		CH. RICHET.
Physique médicale		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale		GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales		ACHARD.
Pathologie médicale		DEJERINE.
Pathologie chirurgicale		WIDAL.
Anatomie pathologique		LANNELONGUE.
Histologie		MARIE (PIERRE).
Opérations et appareils		PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale		HARTMANN.
Thérapeutique		POUCHET.
Hygiène		MARFAN.
Médecine légale		CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		THOINOT.
Pathologie comparée et expérimentale		CHAUFFARD.
		ROGER.
		HAYEM.
Clinique médicale		GILBERT.
		DEBOVE.
		LANDOUZY.
Clinique des maladies des enfants		HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		BALLET (GILBERT).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux		
		DELBET (PIERRE.)
Clinique chirurgicale		QUENU.
		RECLUS.
		SEGOND.
Clinique ophtalmologique		DE LAPPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires		ALBARRAN.
		BAR.
Clinique d'accouchements		PINARD.
		RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique		POZZI.
Clinique chirurgicale infantile		KIRMISSON.
Clinique thérapeutique		A. ROBIN.

Agrévés en exercice :

MM.	MM.	MM.	MM.
BALTHAZARD.	DESGREZ.	LENORMANT.	PROUST.
BERNARD.	DUVAL.	LÉRI.	RATHERY.
BRANCA.	GOUGEROT.	LEQUEUX.	REITTERER.
BRINDEAU.	GRÉGOIRE.	LOËPER.	RICHAUD.
BROCA (ANDRÉ).	GUENIOT.	MACAIGNE.	ROUSSY.
BRUMPT.	GUILLAIN.	MAILLARD.	ROUVIERE.
CAMUS.	JEANNIN.	MORESTIN.	SCHWARTZ.
CARNOT.	JOUSSET.	MULON.	SICARD.
CASTAIGNE.	LABBE (MARCEL).	NICLOUX.	TERRIER.
CHEVASSU.	LAIGNEL-LAVASTINE.	NOBECOURT.	TIFFENEAU.
CLAUDE.	LANGLOIS.	OKINCZYC.	ZIMMERN.
COUVELAIRE.	LECENE.	OMBREDANNE.	

Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR GILBERT

*Je dédie ce travail en témoignage
de reconnaissance et de respectueuse
affection.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Internat.

M. le Docteur KLIPPEL,	Tenon,	1906-07.
M. le Docteur PARMENTIER,	—	1907-08.
M. le Professeur CHANTEMESSE,	Bastion 29,	1908-09.
M. le Professeur DEBOVE,	Beaujon,	1909.
M. le Professeur agrégé CASTAIGNE,	—	—
M. le Professeur GILBERT,	Broussais,	1910.
M. le Professeur agrégé CARNOT,	—	—

Externat.

M. le Professeur DELBET,	Laënnec,	1904-05.
M. le Professeur agrégé TROISIER,	Beaujon,	1905-06.

A MM. les Docteurs BARTH, LEREBoulLET, HERSCHER.
MM. les Professeurs agrégés MARCEL LABBÉ, JOUSSET, LOEPER,
RATHERY, GOUGEROT.

A MM. MAUCLAIRE, AUVRAY, GOSSET, SOULIGOUX, PIERRE DESCOMPS,
Chirurgiens des Hôpitaux.

A LA MÉMOIRE DU PROFESSEUR CORNIL

INTRODUCTION

L'Étude des Pancréatites a pris une extension considérable en ces dernières années. Pour réunir les documents épars, accumulés sans cesse, les Monographies récentes ont morcelé les anciennes descriptions; elles ont ouvert toute une série de nouveaux chapitres, qui constituent autant de cadres pour les observations isolées.

Au premier abord, les faits semblent disparates, et leur étude se poursuit en des voies bien distinctes : c'est la pancréatite avec ictère chronique qui envahit le domaine chirurgical de la cholélithiase et du cancer du pancréas; ce sont les modifications des îlots de Langerhans que l'on invoque en de longues statistiques pour interpréter les hyperglycémies; ce sont encore les altérations plus diffuses, dont la fréquence apparaît chaque jour dans la syphilis, la tuberculose, au cours de la cirrhose veineuse; enfin, dans un chapitre purement chirurgical, c'est la pancréatite hémorragique, qui acquiert son individualité par son évolution soudaine et la stéato-nécrose, sa signature anatomique.

Cependant, l'étude des pancréatites ne saurait être purement analytique et, si l'on excepte l'infarctus glandulaire, les variétés précédentes ne trouvent point dans leurs altérations histologiques des caractères bien définis. Un lien étroit les rattache entre elles lorsqu'on envisage le cadre de leur évolution et, de même que leur séméiologie est entièrement d'emprunt, de même l'évolution des maladies du pancréas est associée intimement, subordonnée souvent, aux altérations profondes de la glande hépatique.

Les exemples fournis par l'observation clinique nous laissent entrevoir que les pancréatites n'existent pas isolément.

Ce n'est point d'après les caractères que l'on attribue à certaines crises douloureuses abdominales que l'on pourra les soupçonner; ces phénomènes d'irritation nerveuse ne possèdent à eux seuls qu'une bien faible valeur séméiologique, mais s'ils apparaissent chez un malade présentant un *ictère chronique*, leur localisation acquiert une importance plus grande et fait songer à la sclérose du pancréas, dont la fréquence en pareil cas est établie dans maintes observations histologiques.

De même, les modifications de l'appétit, la sialorrhée, la diarrhée graisseuse constituent le syndrome assez fruste de la dyspepsie pancréatique; isolés, ces troubles digestifs permettent difficilement de poser un diagnostic fonctionnel. S'agit-il, au contraire, d'un hépatique dont la *glycosurie alimentaire ou continue* est depuis longtemps vérifiée, la constatation des phénomènes dyspeptiques fait penser à une insuffisance du pancréas, et l'on discute l'origine pancréatique de cette forme de diabète.

Enfin, le syndrome dyspeptique, les accidents douloureux seront rattachés à leur véritable cause s'ils évoluent dans le cortège des symptômes d'une *cirrhose veineuse*, la sclérose du pancréas étant alors la règle.

Ces exemples cliniques en témoignent: à elles seules, les pancréatites ne constituent point de véritables entités morbides, et, dans la première partie de ce travail, nous essaierons de montrer les grands syndromes hépatiques qui masquent leurs différents signes et les relèguent au deuxième plan.

On songera à la pancréatite dans trois circonstances que commande l'évolution variable des affections du foie :

1° *En présence d'un malade atteint d'ictère chronique,*

2° *Au cours du diabète,*

3° *Au cours des cirrhoses veineuses.*

Dans tous les cas, on aura recours à l'étude fonctionnelle du pancréas, et dans un chapitre d'ensemble, conclusion des trois précédents, nous discuterons la valeur des procédés

d'exploration que nous fournit la Physiologie clinique: Ici encore, nous verrons que les suppléances fonctionnelles, en particulier la suppléance du foie, dissimulent dans une large mesure les symptômes inconstants de déficit pancréatique.

La deuxième partie de notre thèse est réservée à l'histologie du pancréas dans les différentes affections du foie.

Nous avons subdivisé à dessein cette étude, en rejetant une classification pathogénique, qui restreindrait peut-être le nombre des chapitres, mais reposerait nécessairement sur une opinion préconçue. Notre description a pour base des observations personnelles. Elle nous montre que l'histologie rattache entre elles les diverses variétés de pancréatites dont nous avons conservé la schématisation et, mettant en lumière les caractères communs, l'analyse des faits nous permet déjà d'entrevoir les grandes lois pathogéniques et le parallèle que nous établirons plus loin entre les altérations des deux glandes digestives.

En synthétisant ces données, nous consacrons la troisième partie à l'histogénèse et à la pathogénie des hépato-pancréatites.

MM. Gilbert, Carnot et Lereboullet ont longuement étudié les conséquences pathologiques de l'accouplement canaliculaire du pancréas et du foie. Dernièrement encore, dans une leçon à l'hôpital Broussais (1), M. Carnot reprenait les nombreux arguments que fournissent à la théorie de l'infection ascendante l'embryogénie commune, la structure des canaux excréteurs, la physiologie des deux glandes digestives. Nous rappelons ces données actuellement acquises, mais nos recherches personnelles ont avant tout pour but de préciser les connexions immédiates du foie et du pancréas.

Durant quatre années, sous la direction de notre Maître, M. le professeur Gilbert, nous avons recueilli de nombreuses observations histologiques ou expérimentales, qui nous per-

(1) *Les Maladies du foie et leur traitement*. Paris, Baillière, 1910.

mettent de discuter le rôle des troubles de la circulation porte dans la pathogénie des pancréatites.

Traitant de la sclérose consécutive à la stase veineuse, cette étude soulève l'un des problèmes les plus captivants de l'anatomie pathologique générale, et elle apporte une contribution à la pathogénie des scléroses viscérales.

Les troubles de la circulation porte, qui interprètent, selon nous, certaines modalités de l'hyperplasie conjonctive au niveau du pancréas, nous semblent encore favoriser l'apparition de l'infarctus glandulaire avec stéato-nécrose. Les manifestations diverses de la pancréatite retrouvent ainsi leur unité dans un même syndrome : l'hypertension portale, et nous essayons de mettre en évidence cette unité pathogénique, sans méconnaître le rôle des toxi-infections d'origine sanguine ou canaliculaire.

Ayant envisagé l'histogénèse des hépto-pancréatites, nous rapprochons les réactions des deux glandes vis-à-vis des agents pathogènes, et nous discutons dans quelle mesure elles sont comparables.

Successivement, nous mettons en parallèle les modifications de leur trame interstitielle, leurs hyperplasies, leurs dégénérescences.

Cependant, les recherches modernes nous apprennent que toute cellule en voie de résorption est l'origine d'une intoxication, partant d'une réaction humorale. Grâce à la méthode de Bordet et Gengou, nous essayons de dépister dans le sérum d'animaux préparés l'indice d'un anticorps pancréato-toxique. En précisant l'étendue et la spécificité de cet anticorps, nous voyons qu'à son tour la dégénérescence du pancréas réagit sur le parenchyme hépatique : ce chapitre vient ainsi compléter nos recherches expérimentales sur le rôle de l'hypertension porte, et montre une fois de plus les connexions réciproques des deux organes que nous avons réunis dans une même description nosologique.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE

CHAPITRE PREMIER

C'est un *ictère chronique par rétention*, syndrome emprunté à la séméiologie hépatique, qui permet de soupçonner l'évolution de la « Pancréatite chirurgicale » Avec Riedel, en 1896, commence l'histoire de cette variété de sclérose et, depuis cette époque, des observations nombreuses l'ont opposée à la « Pancréatite médicale », dont Lancereaux, en 1877, montrait l'importance dans la pathogénie du diabète.

Le cancer du pancréas avait pour caractères distinctifs : « un ictère toujours progressif, avec dilatation toujours marquée de la vésicule, évoluant rapidement vers la cachexie en cinq ou six mois, sans modifications notables du côté du foie » (Bard et Pic). — Survenant chez des sujets plus jeunes, le calcul enclavé du cholédoque, dernier épisode d'une crise de colique hépatique, se reconnaissait à l'évolution intermittente de l'ictère, moins accusé que dans le cancer du pancréas ; le foie était douloureux, la vésicule non perceptible et le syndrome fébrile associé traduisait souvent l'infection lithiasique.

La pancréatite chronique représenta un type intermédiaire entre ces deux variétés : elle simula le cancer ; elle compliqua la cholélithiasie.

Nous ne ferons point l'étude analytique des signes nombreux qui en ont été donnés, mais plusieurs exemples vont nous permettre de montrer ses aspects habituels, et par là même nous verrons que *la pancréatite avec ictère est presque*

toujours subordonnée à une altération du foie ou des voies biliaires.

I. — Une malade, sujette depuis quinze ans à des crises de colique hépatique, entre à Tenon dans le service de M. Klippel. La dernière crise est survenue trois mois auparavant ; elle s'est accompagnée d'ictère, et nous pouvons constater encore la teinte jaune-safran des téguments, la présence de pigments biliaires dans les urines, la décoloration des matières fécales. De violents accès fébriles, provoquant tous les soirs une brusque ascension thermique à 40°, compliquent cet ictère par rétention. Le foie est douloureux, la vésicule n'est point perceptible.

Mais notre attention est surtout attirée par l'amaigrissement considérable de la malade : Marie G... a perdu 10 kilogrammes en l'espace de trois mois. Elle accuse en outre une vive douleur dorsale prédominant au niveau de l'épaule gauche et la région sus-ombilicale est particulièrement sensible à la palpation...

A l'autopsie, on constate des abcès aréolaires sur toute l'étendue du parenchyme hépatique. Le cholédoque, très dilaté, atteint le volume du petit doigt et renferme plusieurs calculs : aucun n'oblitére entièrement son calibre. Par contre, une nodosité de consistance ligneuse siège au niveau de la tête du pancréas et comprime le canal excréteur de la bile. L'examen histologique révèle une sclérose pancréatique des plus prononcées, si bien que les acini, étouffés par le tissu conjonctif, ont entièrement disparu dans le segment duodénal de la glande...

Cette observation est un exemple schématique de *la pancréatite dans la cholélithiase* : nous retrouvons à sa lecture le caractère essentiel sur lequel M. Chauffard a insisté : l'amaigrissement rapide et considérable (1).

(1) La perte de poids se produit, en effet, de façon presque soudaine : l'homme opéré par Terrier avait maigri de 8 kilogrammes en un mois, au

Nous avons encore mentionné l'irradiation de la douleur dans la région inter-scapulaire et au niveau de l'épaule gauche. Mayo-Robson attribue une grande valeur séméiologique à cette irradiation; toutefois, le point pancréatique de Desjardins et la zone pancréatico-cholédocienne de Chauffard et Rivet ne pouvaient être précisés chez notre malade.

Depuis les trois premières observations de Riedel (1896), les travaux se sont multipliés sur la pancréatite cholélithiasique : en 1905, cet auteur la déclare d'observation courante; « plus j'opère, plus je rencontre les lésions pancréatiques », écrit Kehr en 1904, et, la même année, Mayo-Robson en compte trente observations personnelles; leur répartition est la suivante : 1897, un cas; 1899, quatre cas; 1900, quatre cas; 1901, quatre cas; 1902, cinq cas; 1903, douze cas. Dernièrement enfin, Kehr (1) confirmait sa première statistique : sur un total de 520 laparotomies pour lithiasé biliaire ou ictère chronique, pratiquées par lui en ces dernières années, il a relevé 129 lésions du pancréas. Celles-ci se répartissent en : 21 cancers du pancréas, 5 nécroses pancréatiques, 1 kyste, 102 pancréatites chroniques.

Nous n'insisterons point davantage sur ces diverses statistiques : les noms de Koerte, Mayo-Robson, Kehr, Quénu et Duval restent définitivement attachés à l'étude chirurgicale de la pancréatite dans la cholélithiasé.

II. — Mais la pancréatite chronique avec ictère intense n'est point toujours la complication de la cholélithiasé : elle

début de sa maladie; tel autre, dont le même auteur rapporte l'observation, avait perdu 20 kilogrammes. Quénu constate un amaigrissement de 5 kilogrammes en un mois. Dans une observation de Moseting Moorhof, un amaigrissement squelettique s'est rapidement produit. Dans un cas de Moynihan, une femme a perdu 12 kilogrammes dans les trois derniers mois. Mayo-Robson signale des amaigrissements de 19, 25, 50 kilogrammes. Une malade de Chauffard avait perdu 36 kilogrammes en dix mois (d'après Carnot).

(1) KEHR, *Mitteilungen aus den Grensgebieten der Medizin und Chirurgie*, 1909, t. XX, fasc. 1, pp. 45 à 149.

peut évoluer pour son propre compte, comme en témoigne l'observation que nous allons rapporter :

Une malade, présentant un ictère chronique par rétention, entre, le 5 janvier 1907, dans le service de M. Klippel. Son histoire, des plus instructives, établit avec exactitude la date d'apparition des accidents aigus. Un soir, à 8 heures, surviennent des vomissements alimentaires accompagnés de vertiges, bourdonnements d'oreilles, puis une diarrhée abondante qui dure toute la nuit : la malade ne se rappelle pas avoir ressenti alors de violentes douleurs abdominales. Celles-ci n'apparaissent que le lendemain et siègent dans le ventre et dans les reins; elles sont très intenses, mais elles n'irradient point. Les vomissements ont cessé, la diarrhée persiste. La malade se lève dans la journée et constate qu'elle est très jaune. Les douleurs reprennent les jours suivants; la diarrhée s'atténue le cinquième jour et la constipation lui succède. — Le 28 novembre 1906, quinze jours après le début des accidents, la malade entre à Tenon dans le service de M. Achard. Les douleurs semblent alors se localiser et présentent leur maximum du côté gauche, au-dessous du rebord costal. Les vomissements et la constipation sont opiniâtres, l'ictère toujours très accentué. — Puis, la malade sort sur sa demande et, depuis cette époque, l'ictère subit des alternatives d'amélioration et des reprises d'intensité; Marie A... maigrit très rapidement. Elle se décide à revenir à l'hôpital le 5 janvier 1907.

EXAMEN DE LA MALADE. — Nous constatons la teinte jaune doré des téguments et des muqueuses. Les urines, diminuées de volume (500 cm. c. en 24 h.), ont une teinte noire verdâtre; l'acide azotique donne une réaction de Gmelin typique; la recherche de l'urobiline par le procédé de Grimbert est positive. Les matières fécales sont entièrement décolorées, blanchâtres.

Notre attention est encore attirée par trois autres symptômes : les vomissements, les douleurs, l'amaigrissement.

L'amaigrissement porte sur toutes les masses muscu-

lares et il aurait atteint une quinzaine de kilogrammes, au dire de la malade, qui pèse alors 47 kilogrammes.

Les vomissements sont quotidiens ; ils surviennent en dehors de l'alimentation, pour laquelle l'anorexie est presque absolue. La langue est blanche, saburrale.

Les douleurs siègent dans les hypocondres et leur trajet est précisé par le récit de la malade : celle-ci souffre surtout à gauche, sous le rebord costal ; la douleur vient de la profondeur, remonte entre les deux épaules et plus spécialement vers l'épaule droite. Cependant, la palpation permet de reconnaître plusieurs points douloureux : à droite, sous le rebord costal, à l'intersection de la 10^e côte et du muscle grand droit ; plus bas, près de l'ombilic, mais la douleur est ici plus diffuse, elle siège un peu au-dessus et à droite de la dépression ombilicale, sur une étendue de trois travers de doigt.

Le foie présente ses limites normales ; la vésicule n'est pas perceptible.

Rien à noter au niveau des autres appareils. La température ne dépasse jamais 37°,5. L'amaigrissement progresse et, le 20 janvier, la malade pèse 45 kilogrammes.

Comment interpréter la nature de cet ictère par rétention ?

Son apparition récente, la décoloration des matières, le volume normal de la rate et du foie faisaient éliminer l'hypothèse d'une cirrhose biliaire.

Restait le diagnostic de trois affections : le cancer du pancréas, la lithiase biliaire, la pancréatite chronique.

L'âge de la malade, l'évolution irrégulière de l'ictère, l'absence de dilatation vésiculaire et de métastases viscérales n'étaient pas en rapport avec le cancer du pancréas. Seul, l'amaigrissement rapide permettait d'y songer. Tout paraissait, au contraire, en faveur de la lithiase : des antécédents dyspeptiques, le début brusque de l'ictère avec douleurs et vomissements bilieux, mais surtout l'irrégularité de l'évolution confirmaient ce dernier diagnostic.

Cependant, plusieurs symptômes présentaient des caractères différents de ceux que l'on a décrits dans la cholélithiasie : c'était d'abord le début avec diarrhée persistante, alors que la constipation est habituelle dans la crise de colique hépatique ; puis, la fréquence et l'abondance des vomissements, le siège de la douleur, qui débutait dans l'hypocondre gauche pour gagner ensuite le côté droit et la région inter-scapulo-vertébrale. Cette douleur atteignait son maximum en deux points principaux : l'un, vésiculaire, l'autre, ombilical. Enfin, symptôme très important, un amaigrissement aussi rapide était anormal dans l'évolution d'une simple lithiasie biliaire.

Or, ces caractères et ces anomalies ont été signalés dans la pancréatite chronique : à cette dernière appartiennent en effet : les alternatives de diarrhée et de constipation ; la fréquence des vomissements (Quénu et Duval) ; la douleur dans l'hypocondre gauche (Terrier, Walther) ; le point ombilical (Desjardins, Chauffard) ; l'amaigrissement rapide (Terrier, Dieulafoy, Chauffard, Mayo-Robson). Dans leur ensemble, les données cliniques laissaient soupçonner une altération de la glande pancréatique, sans recourir aux indications plus spéciales du chimisme fécal et de la réaction de Cammidge.

Une intervention est pratiquée le 21 janvier 1907 par M. Souligoux :

« La vésicule n'est pas augmentée de volume ; ses parois sont lisses, il n'y a pas trace d'inflammation et l'on ne sent aucun calcul dans son intérieur. Le pancréas est recherché, et l'on trouve au niveau de sa tête une infiltration ligneuse qui semble bien, comme l'avait supposé M. Klippel, être une pancréatite chronique. Tout se prêtait à une implantation du cholédoque dans le duodénum.... »

Les *suites opératoires* traduisent une amélioration rapide ; les vomissements cessent, l'ictère tend à s'effacer, les selles redeviennent normales. Le 24 mars, le poids atteint 49 kgr. 500. On pratique alors l'examen des fèces, qui

montre bien, après la disparition de l'ictère, que les troubles de la sécrétion pancréatique persistent encore dans des proportions appréciables.

Étude du chimisme fécal

(après repas d'épreuve. Méthode de R. Gaultier).

	Observation.	Normalement.
Rapport du poids des substances fraîches.	86,4 p. 100 eau	78 p. 100
à celui des substances sèches.	13,9 p. 100 subst. sèches	22 p. 100

Utilisation des graisses :

Poids total des graisses excrétées.	14 p. 100	4 à 5 p. 100
Poids des graisses utilisées.	86 p. 100	95 à 96 p. 100

Analyse qualitative des graisses :

Graisses neutres.	60 p. 100	24 p. 100
Acides gras	33 p. 100	38,2 p. 100
Savons	7 p. 100	37,8 p. 100

Cette épreuve révèle ici les caractères que l'on attribue aux troubles de la sécrétion pancréatique : la *diminution du poids des substances sèches, et surtout la présence anormale de graisses excrétées, en particulier celle des graisses neutres*. La sécrétion biliaire, complètement rétablie, n'est plus en cause ; seul le pancréas doit être incriminé, et l'on est en droit de supposer que la malade, guérie de son occlusion cholécystique, ne l'est pas encore de sa pancréatite.

Nous l'avons revue en juin 1909 : son poids était alors de 59 kilogrammes. En mai 1909, il atteignait 61 kgr. 500. Les troubles digestifs faisaient défaut et l'état général demeurait excellent.

L'exemple précédent nous montre que la pancréatite chro-

nique avec ictère peut évoluer sans cholélithiase antérieure. Cette variété est cependant exceptionnelle; on ne doit l'admettre qu'avec réserves, tandis que la fréquence de la pancréatite cholélithiasique augmente pour ainsi dire de jour en jour.

On a voulu définir les caractères des crises douloureuses pancréatiques et individualiser ainsi la pancréatite isolée : d'après Quénu et Duval, la crise d'origine pancréatique se distingue nettement de la crise d'origine biliaire ; le siège de la douleur est un peu différent, entre le sternum et l'ombilic ; son maximum n'est pas au point vésiculaire ; l'irradiation a lieu dans le dos, entre les épaules (Koerte, Mayo-Robson), vers l'épaule gauche d'après ce dernier auteur. En réalité, les différences sont loin d'être absolues, et l'analyse des symptômes douloureux permet difficilement d'éliminer l'hypothèse de coliques hépatiques.

De même, les constatations opératoires ne sauraient lever tous les doutes en faveur de la pancréatite. Mayo-Robson cite à lui seul 26 observations où la laparotomie montra l'absence de calculs et la présence d'une masse indurée, où l'examen histologique permit d'éliminer le cancer et d'affirmer la pancréatite. Or, l'absence de calculs dans les voies biliaires ne signifie rien contre l'existence d'une lithiase antérieure et, d'autre part, la palpation de la tête du pancréas ne fournit pas au diagnostic une certitude absolue ; s'agit-il d'un calcul enclavé du cholédoque, d'une plaque indurée de sclérose, d'un noyau cancéreux ? Autant de questions difficiles à résoudre. Sous toutes réserves, on songera à la pancréatite sans cholélithiase, s'il n'existe point dans les antécédents de crises douloureuses répondant par leur siège à l'hypocondre droit ; on confirmera ce diagnostic si les voies biliaires ne renferment aucun calcul, si l'induration du pancréas est diffuse, et surtout si la vésicule et le cholédoque ne sont point vascularisés. Ce sont les caractères qui ont établi le diagnostic opératoire dans notre observation ; l'ictère

intense traduisait bien une pancréatite chronique sans choléli-thiase. N'oublions pas, cependant, que cette variété est très rare, et que Kehr ne l'a observée que cinq fois sur 520 opérations.

Inversement, la pancréatite isolée peut simuler le cancer du pancréas ; en rectifiant le pronostic qui avait été porté, les suites opératoires favorables établissent alors qu'il s'agit non point d'un néoplasme glandulaire, mais d'une hyperplasie conjonctive.

Ici encore, le diagnostic opératoire doit être des plus réservés, car la simple laparotomie ne permet point d'éliminer l'hypothèse du cancer. Sans doute, on ne constate point de ganglions ; le foie paraît normal, on perçoit une induration pancréatique et l'on rejette le diagnostic du néoplasme en prélevant un fragment, de la glande pour l'examen histologique ; la coupe montre du tissu fibreux, on parle de pancréatite.

En réalité, l'évolution seule affirmera l'existence de cette pancréatite sans cancer associé. Nombre de cancers pancréatiques sont des tumeurs squirrheuses et souvent on n'étudie sur la coupe microscopique que la portion conjonctive de la tumeur, sans reconnaître la moindre trace de cellules néoplasiques. — Nous avons eu l'occasion d'examiner histologiquement sept cancers du pancréas et, dans trois observations, nous avons été frappé de l'abondance du tissu scléreux. Nous nous rappelons un malade de l'hôpital Tenon, qui présentait un ictère chronique par rétention. Le diagnostic demeurait hésitant entre le néoplasme et la pancréatite, et l'autopsie ne permit point de reconnaître macroscopiquement la nature de la lésion, car il n'existait qu'un nodule fibreux au niveau de la tête de la glande. M. Labbé nous en confia plusieurs fragments pour l'examen histologique : sur une première coupe, la pancréatite parut indiscutable, on ne voyait que du tissu fibreux ; mais une deuxième préparation nous montra un amas de cellules néoplasiques occupant le centre des éléments conjonctifs. La désorientation cellulaire était manifeste : il s'agissait d'un cancer à prédominance squirrheuse.

Par ces exemples, nous ne voulons point contester l'existence de la pancréatite chronique en dehors du cancer, de la cholélithiase ou d'une altération hépatique, mais *le type anatomo-clinique précédent nous semble beaucoup plus rare que ne l'ont fait supposer les premières observations chirurgicales.*

III. — Lorsque le parenchyme hépatique est profondément altéré, *au cours des cirrhoses biliaires, comme au cours des cirrhoses veineuses*, unictère chronique par rétention peut être encore sous la dépendance de la pancréatite. Le fait est rare néanmoins et, bien que l'histologie nous montre la fréquence de la sclérose pancréatique dans les diverses cirrhoses du foie, il est exceptionnel que l'hyperplasie conjonctive comprime alors le canal cholédoque.

Nous avons observé un bel exemple de *pancréatite au cours de la cirrhose biliaire*, dans le service de M. Chantemesse, à l'hôpital du Bastion 29 :

L'ictère, de coloration brunâtre, était généralisé aux téguments et aux conjonctives. Le gonflement ovoïde de l'abdomen révélait à la simple inspection la tuméfaction notable du foie et de la rate, et la voussure hépatique correspondait à une matité de 25 centimètres sur la ligne mamelonnaire, tandis que la rate mesurait en hauteur 15 centimètres. La palpation permettait d'ailleurs d'apprécier la consistance ligneuse et régulière des deux organes hypertrophiés ; elle ne provoquait aucune douleur.

Le malade avait été envoyé dans le service des typhiques pour des accidents fébriles, survenus une semaine auparavant. La céphalée, les épistaxis, la température à 40° avaient justifié son admission ; cependant, le séro-diagnostic demeura négatif.

L'histoire antérieure relatait des antécédents éthyliques. A plusieurs reprises, Bour... avait été soigné à Lariboisière pour des troubles digestifs ; il était jaune depuis un an et son ictère avait évolué par poussées successives. En novembre 1908, on avait découvert l'hypertrophie massive du foie et de

la rate, mais, à aucun moment, on n'avait constaté de glycosurie. En janvier 1909, nous observions la dernière phase des accidents aigus et, dans ce tableau clinique, deux symptômes retenaient notre attention : l'amaigrissement considérable, la décoloration des matières fécales.

La décoloration des matières, d'un aspect argileux, blanc-mastic, nous parut dépendre d'une poussée d'angiocholite, et cette hypothèse nous expliquait dans une certaine mesure la courbe des accidents fébriles, comme on les voit fréquemment survenir au cours de la maladie de Hanot.

L'amaigrissement, très accusé, remontait à trois mois, au dire du malade, dont la perte de poids atteignait 25 kilogrammes. L'émaciation du visage, du thorax et des membres rendait plus frappante encore la voussure de l'abdomen. On songea au diabète et un examen des urines fut immédiatement pratiqué. Nous le résumons ci-après; il ne confirma point notre premier diagnostic :

Urines des vingt-quatre heures :

Volume.	850 centimètres cubes.
Sucre	néant.
Urée.	10 grammes.
Réaction de Gmelin	positive.
Urobiline	traces.
Albuminurie.	légère.

L'épreuve de la glycosurie alimentaire est négative.

Bour... mourut 5 jours après son entrée à l'hôpital, et voici les particularités intéressantes que nous révéla son autopsie :

Foie	4.200 grammes.
Rate	1.125 —
Pancréas	400 —
Reins.	250 et 200 grammes.

Le pancréas, dont nous remarquons le *poids énorme* : 400 grammes, au lieu de 80 grammes, chiffre normal, n'est point modifié dans sa forme ni dans ses proportions. Son hypertrophie est massive et sa consistance notablement

accrue. A la coupe, l'organe rappelle un véritable fibrome et l'on peut noter des travées épaisses, blanc nacré, qui sillonnent le parenchyme en tous sens, isolant des nodules jaunâtres ou rosés.

Ces travées fibreuses prédominent au niveau de la tête et elles oblitèrent presque entièrement la lumière du canal cholédoque : au-dessus du duodénum, les voies biliaires sont très distendues ; le cholédoque atteint le volume du petit doigt, et la vésicule renferme environ 180 grammes d'une bile noirâtre, très épaisse.

Nous reviendrons, dans la deuxième partie de ce travail, sur l'étude histologique du pancréas dans la cirrhose biliaire. Qu'il nous suffise de signaler maintenant la cirrhose comprimant le canal cholédoque : sa constatation est des plus instructives : en provoquant le syndrome de la rétention biliaire, l'hyperplasie conjonctive semble avoir favorisé l'apparition de l'angiocholite terminale, et peut-être la sclérose de la glande nous explique-t-elle encore l'amaigrissement rapide qui survint durant la dernière période de la maladie. Cet exemple nous laisse supposer que la pancréatite possède une séméiologie propre dans l'évolution de certaines cirrhoses biliaires. M. Guillaïn a d'ailleurs signalé l'augmentation considérable du volume du pancréas dans la maladie de Hanot : « Quelle est sa pathogénie ? Est-elle fonction de l'hypertrophie splénique ? Nous laissons notre observation dans un cadre provisoire, écrit M. Guillaïn. Les études futures montreront si, comme nous avons tendance à le croire, il n'existe pas un type particulier à isoler : la cirrhose hypertrophique hépatique, pancréatique, avec splénomégalie. »

IV. — Voici un autre exemple de pancréatite chronique avec ictère : la première phase de son évolution est toute différente, car la sclérose du pancréas est survenue *au cours d'une cirrhose veineuse alcoolique*. Néanmoins, cette observation mérite d'être rapprochée de la pancréatite chronique compli-

quant la cirrhose biliaire. Dans les deux cas, nous observons la même période terminale et les mêmes lésions pancréatiques ; seules, l'histoire du malade et l'analyse attentive des symptômes permettent d'établir la cause initiale des altérations scléreuses.

OBSERVATION. — (Stev..., 39 ans, Hôtel-Dieu, mars 1909.) Nous avons recueilli en détail les antécédents du malade. Celui-ci présentait, depuis trois années, les signes d'une cirrhose alcoolique en évolution. La santé générale demeurerait relativement bonne, mais le facies était rouge, injecté, l'œil brillant ; les forces notablement diminuées ; l'appétit faible, l'estomac troublé par des pituites matutinales et par des digestions lentes et pénibles. Tous ces phénomènes traduisaient l'intoxication éthylique, reconnue d'ailleurs par l'entourage de Stev... Depuis 6 mois, un léger amaigrissement avait compliqué ces symptômes ; des épistaxis étaient survenues et, comme l'abdomen augmentait de volume, le malade se rendit un matin à la consultation de l'Hôtel-Dieu : l'hypertrophie du foie fut alors diagnostiquée ; on parla de météorisme, sans ascite, et l'on prescrivit le régime lacté absolu. Ce sont là les symptômes de la période pré-cirrotique ; cependant, la phase ascitique ne devait point se présenter avec les caractères habituels : brusquement, la maladie tourna court et l'apparition d'un ictère intense précipita sa marche.

Sans cause appréciable, Stev... devient jaune. Il remarque un léger subictère des conjonctives ; deux jours plus tard, ses téguments ont une couleur jaune-safran ; le cinquième jour, leur teinte est olivâtre et les matières fécales sont entièrement décolorées. C'est alors que le malade entre à l'hôpital.

La prostration, un léger subdélire, l'élévation de la température à 40°, la présence de caillots sanguins au niveau des narines caractérisent le tableau clinique, et cet ensemble de symptômes fait songer à l'ictère grave.

Nous relatons très brièvement les données qui nous sont alors fournies par l'examen des différents appareils : le foie

mesure 18 centimètres sur la ligne mamelonnaire; il déborde les fausses côtes de deux travers de doigt et paraît sensible à la palpation. La rate est percutable sur 8 centimètres de hauteur; une légère circulation collatérale se dessine au niveau de la ligne médiane, mais l'abdomen est sonore sur toute son étendue et il n'existe point d'ascite. Les urines ne renferment pas de sucre et contiennent des traces d'albumine; la réaction de Gmelin est positive; on ne trouve pas d'urobiline.

Huit jours après l'apparition de l'ictère, le malade meurt dans le coma. A l'autopsie, le foie volumineux (1.800 grammes) paraît jaunâtre, granuleux, criant sous le couteau. L'examen histologique nous montra plus tard qu'il s'agissait d'une cirrhose périportale et multilobulaire.

Mais on remarque immédiatement la distension considérable des voies biliaires et, après ouverture de la vésicule, qui renferme 150 centimètres cubes d'une bile très visqueuse, on essaye d'introduire une sonde cannelée dans le segment inférieur du duodénum: la sonde ne peut arriver jusqu'à l'ampoule de Vater; elle est arrêtée par un obstacle en arrière de la tête du pancréas.

Cet organe offre une consistance ligneuse sur toute son étendue; il pèse 120 grammes et conserve ses proportions habituelles. On le sectionne le long du cholédoque et, dès lors, il paraît évident que les travées scléreuses rétrécissent la lumière du conduit. La pancréatite, qui, d'ordinaire, est une complication latente de la cirrhose veineuse, s'était révélée dans cette observation par son syndrome le plus manifeste: elle avait entraîné un ictère par rétention.

Le fait n'est pas exceptionnel: une observation de Legrand mentionne l'évolution parallèle d'une sclérose du pancréas et d'un épithélioma, coïncidant l'un et l'autre avec la cirrhose de Laennec. Ici encore, le tableau clinique était dominé par l'intensité de l'ictère. Cet ictère par rétention était survenu brusquement, après une longue période de troubles dyspep-

tiques où l'analyse minutieuse révélait tous les signes de la cirrhose veineuse alcoolique. Or, l'autopsie montra la compression du cholédoque par un gros noyau fibreux grisâtre. Les voies biliaires sus-jacentes étaient dilatées ; la vésicule énorme, « quintuplée de volume ». Le foie granuleux, induré, était sillonné de travées fibreuses ; il rappelait un foie de Laënnec absolument typique. L'observation de Legrand est encore intéressante par l'examen histologique qui l'accompagne : l'auteur ne se prononce pas sur la nature cancéreuse des lésions pancréatiques ; il parle d'adénome et constate surtout l'épaisseur de la trame conjonctive, c'est-à-dire la pancréatite chronique associée à la réaction épithéliale.

CONCLUSIONS. — Cette série d'exemples nous a permis de décrire les variétés habituelles de pancréatites que révèle un même syndrome, l'ictère par rétention.

1° *La pancréatite cholélithiasique est sans contredit la plus fréquente. Avec le calcul enclavé, elle contribue à l'obstruction complète des voies biliaires principales ; elle nous explique l'ictère et l'amaigrissement rapide, qui sont alors la règle.*

2° *Comme la lithiase, la cirrhose biliaire et les cirrhoses veineuses peuvent s'accompagner de sclérose pancréatique. Celle-ci est très fréquente, mais il est rare que l'induration fibreuse prédomine dans une zone anatomique très restreinte et puisse entraîner l'oblitération du canal cholédoque. Si rare soit-elle, cette modalité mérite d'être retenue.*

3° *Enfin, la pancréatite chronique avec ictère nous semble exceptionnelle lorsqu'elle apparaît en dehors d'une affection du foie. Presque toujours l'hyperplasie conjonctive marche de pair avec les variétés précédentes et, avant d'affirmer en clinique son individualité, il faut encore se souvenir qu'il existe des cancers du pancréas à prédominance squirrheuse. L'évolution, bien plus que l'examen histologique après biopsie, permettra en toute hypothèse de reconnaître « la pancréatite isolée ».*

CHAPITRE II

Parmi les éléments multiples que l'on invoque pour interpréter les hyperglycémies, le rôle du foie et celui du pancréas sont mis en lumière par deux expériences capitales. L'épreuve du foie lavé de Cl. Bernard nous montre que la glande hépatique fournit le glycogène, tandis que l'ablation du pancréas provoque l'apparition du sucre dans les urines, comme l'ont établi von Mering et Minkowski.

Ces faits dominent les diverses théories et justifient par leur importance ce *chapitre clinique, consacré à l'étude des pancréatites qui évoluent de pair avec les altérations du foie dans le diabète.*

Les douze observations que nous allons rapporter ne permettent point de discuter le mécanisme de la glycosurie et ne sauraient fournir des arguments nouveaux aux théories glandulaires ou nerveuses. Il n'est pas question ici de pathogénie. Seuls, les rapports réciproques des deux organes, foie et pancréas, nous intéressent, tant au point de vue des lésions anatomiques qu'au point de vue de leur expression clinique (1).

*
* *

Nous donnons tout d'abord les observations qui sont à la base de ce travail ; rédigées sur un plan commun, elles signalent successivement :

(1) PARMENTIER et CHABROL, Étude comparée du foie et du pancréas dans douze cas de diabète. *Bull. Soc. méd. Hôp.*, 13 mai 1910.

La forme clinique du diabète; ses grands symptômes et son évolution,

Les antécédents hépatiques du malade,

L'état somatique et fonctionnel du foie,

L'étude des sécrétions pancréatiques,

Le résumé de l'autopsie et le diagnostic histologique.

OBSERVATIONS SANS AUTOPSIE

Obs. I. — B..., 62 ans, bijoutier. Tenon, mai 1907.

Petit diabète, ignoré du malade, qui entre à l'hôpital pour un ictère catarrhal. Amaigrissement temporaire, qui disparaît avec le régime. Amélioration notable deux mois plus tard.

Urines (24 heures) (1) :

Volume 4.300 centimètres cubes

Sucre 35 gr. 45

Urée 12 grammes

Pas d'albumine.

Antécédents hépatiques. — Ictère catarrhal avec décoloration des matières, vomissements. Persiste durant trois semaines.

Le foie déborde les fausses côtes de trois travers de doigt. Il est douloureux à la pression. Urobilinurie. Glycosurie alimentaire : maximum trois heures après l'ingestion.

Élimination du bleu de méthylène : régulière une demi-heure plus tard, se poursuit durant trente heures.

Fonctions digestives. — A plusieurs reprises, depuis trois ans, le malade a remarqué que ses selles étaient fétides et décolorées.

Alternatives de constipation et de débâcles diarrhéiques.

Anorexie. Le chimisme stomacal révèle de l'hypo-pepsie.

(1) L'analyse du sucre et de l'urée a été pratiquée sur les urines des 24 heures. Autant que possible, celles-ci ont été recueillies dans des conditions identiques, le malade étant soumis, deux jours auparavant, au régime lacté (2 à 3 litres).

L'épreuve de la glycosurie alimentaire fut habituellement pratiquée le lendemain de l'analyse. Le malade absorbait à midi 200 grammes de sirop de sucre, et les urines étaient prélevées toutes les deux heures. Nous avons noté l'heure à laquelle l'élimination du sucre atteignait son maximum.

Analyse des fèces : Repas d'épreuve :

Pain	100 grammes.
Beurre	30 —
Lait	500 —
Viande	30 —
Pommes de terre	100 —
Total	46 gr. 70 de graisse.

Durée de la traversée digestive : 36 heures.

Caractères physiques : Poids : 250 grammes.

Consistance : assez ferme.

Couleur : jaunâtre.

Examen microscopique : Fibres musculaires : rares.

Acides gras : assez abondants.

Savons : assez abondants.

Graisses neutres : peu abondantes.

Cristaux (autres que les acides gras) Néant.

Examen chimique : Réaction : légèrement alcaline.

Rapport du poids des substances sèches au poids des substances fraîches :

79 p. 100 eau. Normalement : 78 p. 100

21 p. 100 substances sèches : 22 p. 100

Utilisation des graisses :

Chiffre des graisses excrétées : 20 p. 100. (Normalement : 4 à 5 p. 100.)

Rapport des graisses neutres aux graisses dédoublées : 2/5 G. N. —
3/5 G. D.

G. N. 42,4 p. 100. Normalement : 24 p. 100

A. G. 19,2 p. 100. — 38,2 p. 100.

S. 38,4 p. 100. — 37,8 p. 100.

Cette analyse révèle une légère insuffisance pancréatique.

Diagnostic. — Diabète sans dénutrition. Gros foie douloureux, ictère catarrhal. Insuffisance pancréatique à discuter.

Obs. II. — Cau..., Louis, 57 ans. Tenon, mai 1907.

Petit diabète, sans amaigrissement. — Syphilitique. Réflexes abolis, pas d'Argyll.

Urines (24 heures) :

Volume	4.500 centimètres cubes
Densité	1.022
Sucre	40 grammes
Urée	15 —

Fonctions hépatiques. — Antécédents : père obèse, éthylique. — Une sœur diabétique. — Lui-même éthylique.

Le foie déborde les fausses côtes de deux travers de doigt. Il mesure 22 centimètres sur la ligne mamelonnaire. Il n'est pas douloureux.

Pas d'urobiline.

Fonctions digestives. — Après repas d'épreuve :

Poids des graisses excrétées.	32 p. 100
Normalement	4 à 5 p. 100

Hypopepsie. Anorexie. — Alternatives de diarrhée et de constipation.

Diagnostic. — *Diabète sans dénutrition.* — *Gros foie.* — *Utilisation incomplète des graisses.*

Obs. III. — Fra..., Julie, 50 ans. Maurice Raynaud, 1907.

Petits signes du diabète. — Malade obèse, pas d'amaigrissement.

Urines (24 heures) :

Volume.	1.500 centimètres cubes.
Sucre	25 gr. 20
Urée.	12 gr. 50
Albumine	néant.

Foie. — Limites normales. Pas d'urobiline.

Fonctions digestives :

Graisses ingérées pendant le repas d'épreuve.	49 grammes
Graisses excrétées	7 gr. 21

Soit : rapport des graisses excrétées aux graisses ingérées : 14 p. 100.

Normalement : 5 p. 100.

Diagnostic. — *Diabète sans dénutrition.* — *Mauvaise utilisation des graisses.*

OBSERVATIONS AVEC AUTOPSIE

Obs. IV. — Gauth..., 63 ans. Tenon, novembre, décembre 1906.

Glycosurie constatée depuis quatre ans. — Polydipsie, polyphagie.

— Le malade n'a point maigri sensiblement. — Il meurt à Tenon d'une gangrène du pied gauche.

Examen des urines (un mois avant la mort):

Volume	1.700 centimètres cubes
Sucre	8 grammes
Urée	12 —
Chlorures	6 —
Pas d'albumine.	

Antécédents hépatiques. — Père mort d'une maladie de foie. — Un fils ayant eu de l'ictère. — Le malade nie tout éthyilisme.

Examen du foie. — Le foie est indolore. Il déborde les fausses côtes. Urobiline. — Pas d'indican.

Glycosurie alimentaire: maximum d'élimination, 3 heures après l'ingestion.

AUTOPSIE. — Foie, 1.800 grammes. Cirrhose porte légère et stéatose.

Pancréas: Sclérose canaliculaire et langerhansienne.

Diagnostic. — *Diabète sans dénutrition.* — *Insuffisance hépatique.* — *Sclérose du pancréas.*

Obs. V. — Mar..., blanchisseuse, avril 1909, 40 ans.

Pas de polydipsie. — Pas d'amaigrissement. Le diabète est méconnu. La malade meurt de pneumonie, 5 jours après son entrée à l'Hôtel-Dieu.

Examen des urines (24 heures):

Volume	900 grammes
Sucre	10 —
Urée	8 —

Albuminurie abondante.

Antécédents hépatiques. — Père diabétique. — La malade a présenté de l'ictère à 25 ans. — Entérite muco-membraneuse.

Examen du foie. — Indolore, non perceptible. Urobiline. Pas d'indican.

AUTOPSIE. — Foie, 1.300 grammes. Congestion. Pas de stéatose. — Sclérose péribiliare. — Nombreux canalicules.

Pancréas: Scléro-lipomatose. — Disparition presque complète des acini et des îlots de Langerhans. — Nombreux néo-canalicules.

Diagnostic. — *Diabète sans dénutrition.* — *Cirrhose canaliculaire.* — *Atrophie scléreuse du pancréas.*

Obs. VI. — M..., 35 ans. Beaujon, août 1909.

Insuffisance mitrale et troubles dyspnéiques depuis 10 années. — Glycosurie reconnue deux mois auparavant. — Pas de grands symptômes de diabète. — Pas d'amaigrissement.

Examen des urines (24 heures):

Volumé	600 grammes
Sucre	6 —
Urée	8 —
Albuminurie légère.	

Symptômes hépatiques. — Antécédents: un frère diabétique.

Le foie est gros et douloureux. Urobilinurie.

Fonctions pancréatiques. — Épreuve de Schmidt: négative, les noyaux sont digérés.

La recherche de l'amylase fécale montre que son taux est normal.

AUTOPSIE. — Foie, 2.300 grammes. Foie muscade. Faible sclérose péri-canaliculaire.

Pancréas congestionné et légèrement scléreux. — La sclérose suit les vaisseaux capillaires.

Faible sclérose des îlots de Langerhans.

Diagnostic. — *Diabète sans dénutrition.* — *Congestion et sclérose du pancréas.*

Obs. VII. — Mil..., 30 ans. Hôtel-Dieu, mars 1909.

Tousse depuis trois ans. — Actuellement tuberculeux cavitaires. Méconnaît son diabète. Grands symptômes. — Amaigrissement: 15 kilogrammes depuis un an.

Examen des urines (24 heures):

Volume	2.000 grammes
Sucre	90 —
Urée	30 —
Albuminurie légère.	

Symptômes hépatiques. — Éthylisme avoué.

Foie volumineux, du quatrième espace à trois travers de doigt du gril costal. — Léger subictère. Urobilinurie.

Glycosurie alimentaire: maximum 5 heures après l'ingestion.

Fonctions pancréatiques. — Amylase: taux normal; épreuve de Schmidt: quelques noyaux semblent digérés.

AUTOPSIE. — Foie, 3.000 grammes. — Stéatose très accusée. — Cirrhose porte.

Pancréas : Congestion et forte sclérose intra-lobulaire. Canaux indemnes. — Pas de sclérose langerhansienne.

Diagnostic. — *Diabète avec dénutrition.* — *Stéatose hépatique.* — *Sclérose du pancréas.*

Obs. VIII. — Bar..., 50 ans. Tenon, 1906.

Depuis dix ans, troubles digestifs et alternatives de diarrhée et de constipation. Depuis sept ans, polydipsie, polyphagie. Urines très abondantes.

Trois ans auparavant, à Lariboisière, on constate 200 grammes de sucre. Amaigrissement de 8 kilogrammes en quatre mois.

Méurt tuberculeux cavitairé.

Examen des urines (24 heures) :

Volume	3 litres
Sucre	250 grammes
Urée	35 grammes
Pas d'albumine.	

Symptômes hépatiques. — Antécédents éthyliques. — Père goutteux. — Un frère ayant eu de l'ictère.

Foie déborde les fausses côtes de deux travers de doigt. Dououreux à la palpation. Pas d'urobiline.

AUTOPSIE. — Foie : 3 kilogrammes. — Stéatose, néo-canalicules. — Sclérose porte.

Pancréas : Forte sclérose péri-canaliculaire. — Hyperplasie des ilots de Langerhans envahis par des cellules fusiformes.

Diagnostic. — *Diabète avec dénutrition.* — *Hypertrophie du foie.* — *Sclérose du pancréas.*

Obs. IX. — Ach..., 45 ans. Tenon, 1907.

Sciatique depuis quatre ans. Diabète méconnu. A maigri de 10 kilogrammes. Méurt tuberculeux.

Examen des urines (24 heures) :

Volume	1,850 grammes
Sucre	35 grammes
Urée	45 grammes
Pas d'albumine.	

Symptômes hépatiques. — Antécédents : ictère à 23 ans. — Père éthylique. Foie non perceptible. — Pas d'urobiline.

Glycosurie alimentaire : maximum deux heures après l'ingestion.

AUTOPSIE. — Foie : 1.500 grammes. — Scléro-gras. Stéatose. Forte sclérose portale et sus-hépatique.

Pancréas : Sclérose canaliculaire et langerhansienne.

Diagnostic. — *Diabète avec dénutrition.* — *Insuffisance hépatique.* — *Forte sclérose langerhansienne.*

Obs. X. — Ma..., 35 ans. Tenon, 1908.

Tuberculeux depuis six mois. Polydipsie. Ignore son diabète.

Meurt d'hémoptysie.

Examen des urines (24 heures) :

Volume	4.500 grammes
Sucre	154 gr. 66
Urée	33 gr. 97

Symptômes hépatiques. — Le foie s'étend du quatrième espace à deux travers de doigt des fausses côtes. — Hauteur : 20 centimètres ligne mamelonnaire. — Hépatalgie. Pas d'urobiline.

AUTOPSIE. — Foie : 1.800 grammes. — Pas de stéatose. — Sclérose péri-caliculaire. — Néo-calicules.

Pancréas : Forte sclérose péri-caliculaire. — Hyperplasie des îlots de Langerhans non sclérosés.

Diagnostic. — *Diabète avec dénutrition.* — *Hypertrophie du foie.* — *Sclérose canaliculaire du foie et du pancréas.*

Obs. XI. — Roub..., Tenon, janvier 1908.

Diabète avec dénutrition, étudié en septembre 1907 par M. Labbé.

Amaigrissement, 15 kilogrammes depuis deux ans.

Examen des urines (24 heures) :

Le 15 octobre 1907

Le 23 janvier 1908

Volume	6.000 centimètres cubes	5.500 centimètres cubes
Densité	1.022	1.029
Sucre	322 grammes	396 grammes
Urée	24 gr. 60	36 gr. 27
Chlorures	8 gr. 70	9 gr. 39

Symptômes hépatiques. — Le foie s'étend du quatrième espace à trois travers de doigt du rebord costal. Pas d'urobiline.

Fonctions pancréatiques. — Épreuve de l'amylase fécale : positive. L'emploi d'amidon est transformé.

Analyse des graisses :

Le 14 octobre 1907 :

Rapport des graisses excrétées aux graisses ingérées : 25 p. 100 (normalement : 5 p. 100).

Le 10 janvier 1908 :

	Normalement	Fèces analysées
Poids des graisses excrétées . . .	4 à 5 p. 100	31,3 p. 100
Rapport des graisses neutres	1/4 g. n.	3/4 g. n.
aux graisses dédoublées . . .	3/4 g. d.	1/4 g. d.
Graisses neutres	24,2 p. 100	80,2 p. 100
Acides gras	38,2 p. 100	17,7 p. 100
Savons	37,6 p. 100	2,1 p. 100

AUTOPSIE. — Le malade est mort un an plus tard, dans le service de M. Florand. On a constaté un pancréas scléreux, mais les pièces n'ont pas été conservées pour l'examen histologique.

Diagnostic. — *Diabète avec dénutrition. — Hypertrophie du foie. — Insuffisance pancréatique.*

Obs. XII. — Tho..., charretier, 30 ans. Tenon, novembre 1906.

Depuis trois mois, amaigrissement : 10 kilogrammes (?). — Polydipsie. — Polyurie. — Meurt tuberculeux avec œdèmes, en février 1907.

Analyse des urines (24 heures) :

	Le 29 novembre	Le 7 décembre
Volume.	5 litres	6 litres
Densité.	1.026	1.030
Sucre	330 grammes	319 gr. 30
Urée	45 —	52 grammes
Chlorures.	41 —	14 gr. 88
Pas d'albumine.		

Symptômes hépatiques. — Le foie conserve ses limites normales.

Pas d'urobiline.

Glycosurie alimentaire : maximum 6 heures après l'ingestion.

Fonctions pancréatiques. — Utilisation incomplète des graisses. —

Les graisses neutres ne sont pas dédoublées.

Mauvaise utilisation des albuminoïdes et des hydrates de carbone.

Analyse des graisses :

	Normalement	Fèces analysées.
Rapport du poids des substances sèches	22 p. 100 s. s.	20 p. 100
au poids des substances fraîches.	78 p. 100 eau	80 p. 100

	Normalement.	Fèces analysées.
Utilisation des graisses. Poids des graisses excrétées	4 à 5 p. 100	34,50 p. 100
Rapport des graisses neutres aux graisses dédoublées	1/4 g. n. 3/4 g. d.	3/4 g. n. 1/4 g. d.
Graisses neutres.	24,2 p. 100	77,6 p. 100
Acides gras	38,2 p. 100	19 » p. 100
Savons	37,6 p. 100	3,4 p. 100
Utilisation des hydrates de carbone	néant.	12 » p. 100 (Par rapport aux substances sèches).
Utilisation des albuminoïdes :		
Azote total.	4 à 3 p. 100	18,7 p. 100
Albumine	néant.	néant.
Peptones	id.	Biuret positive.

AUTOPSIE. — Foie : 1.400 grammes. — Scléro-gras. — Cirrhose canaliculaire.

Pancréas atrophie, scléro-lipomateux.

Diagnostic. — *Diabète avec dénutrition.* — *Insuffisance pancréatique.*
— *Cirrhose canaliculaire du foie et du pancréas.*

*
* *

Un premier enseignement nous est fourni par l'analyse des observations précédentes. Leur lecture nous montre que la *notion clinique du diabète ne saurait dépendre étroitement de sa pathogénie. A l'heure actuelle, il n'est plus permis d'opposer l'un à l'autre le diabète gras, ou diabète hépatique, et le diabète maigre, d'origine pancréatique.*

Des exemples chaque jour plus nombreux viennent contester la distinction schématique que Lancereaux avait établie en 1877 entre les deux variétés nosologiques.

C'est ainsi que les observateurs ne sont point d'accord sur *l'état du foie dans le diabète arthritique.* A la suite des travaux de Seegen, Lecorché, qui signalèrent les premiers l'hépatomégalie, Frantz Glénard (1) avait confirmé la fréquence de

(1) GLÉNARD, Du foie chez les diabétiques. *Revue des maladies de la nutrition*, 1895, p. 257.

l'hypertrophie hépatique, et son étude, reposant sur l'examen de 324 malades, concluait à une modification objective dans 60 p. 100 des cas. M. Glénard précisa plus tard ses recherches, en insistant sur l'hypertrophie localisée du lobe droit.

Mais l'hypertrophie du foie n'est point la règle dans le diabète sans dénutrition, et la statistique de Lépine nous en fournit la preuve, puisqu'elle relate, sur trente-six autopsies :

10	sujets ayant un foie normal,
13	hypertrophié,
3	cirrhotique,
2	gras,
8	petit.

D'ailleurs, Lépine admet que le foie n'est le siège d'aucun trouble appréciable si on l'examine au début de la maladie, et l'on peut dire avec Dieulafoy (1) : « Nous sommes engagés dans le cercle vicieux d'un diabète capable de créer le gros foie et d'un gros foie capable de créer le diabète... Chez un grand nombre de malades, le foie est normal; il n'est ni hypertrophié ni cirrhosé; on constate cette intégrité non seulement chez les diabétiques qui n'ont que 45 ou 50 grammes de sucre, mais chez les malades qui urinent 500, 600 grammes et même au-delà. »

Les renseignements sont encore indécis si l'on envisage, non plus le diabète arthritique, mais *le foie dans le diabète maigre avec dénutrition*.

Lancereaux (2) ne fournit à ce sujet aucun caractère distinctif. Nous retrouvons la même incertitude dans les observations que M. Thiroloix (3) rapporte, en 1893, à la Société Anatomique : 12 observations relatent l'hypertrophie du foie dans le diabète maigre ; 11 signalent l'état normal de cet organe ; enfin, dans un seul cas, la glande paraît sclérosée, atrophiée.

(1) DIEULAFOY, *Manuel Pathol. int.*, 15^e édition, t. IV, p. 653.

(2) LANCEREAUX, *Bull. Acad. de méd.*, 1877. Congrès de Méd., 1^{re} session, Lyon, 1894.

(3) THIROLOIX, *Bull. Soc. Anat.*, 1893, p. 230. — LAPIERRE, Thèse, Paris, 1879.

Cependant, MM. Gilbert et Lereboullet reconnaissent l'hépatomégalie : « Nous avons recherché quel était l'état du foie dans un grand nombre d'observations de diabètes pancréatiques suivies d'autopsies, et, sans qu'il soit possible d'établir de statistique précise, car trop souvent les renseignements sur l'état du foie et du pancréas restent insuffisants, nous avons pu constater que le foie est d'ordinaire augmenté de volume et de poids. »

En présence de ces données souvent contradictoires, nous résumons simplement la statistique de nos observations et nous lisons comme chiffres dans les différentes formes de diabète :

Diabète sans dénutrition : hypertrophie légère quatre fois sur six.

Diabète avec dénutrition (6 observations) :

hépatomégalie manifeste : 3 cas ; légère hypertrophie : 1 cas ; sensiblement normal : 2 cas.

Inversement, *l'altération du pancréas a-t-elle toujours pour conséquence l'apparition du diabète maigre ?* Cette question, des plus intéressantes, est encore en litige :

Lorsque Cowley publia, en 1788, la première observation de diabète qui ait mentionné une modification du pancréas, il s'agissait d'un malade de 35 ans, très obèse et alcoolique. Par ses caractères anatomo-cliniques, l'observation initiale de Cowley était contraire à la conception que Lancereaux devait émettre en 1877. Sans doute, il faut reconnaître avec Lancereaux et ses élèves, que le diabète qui s'accompagne d'une grosse quantité de sucre, hyperazoturie, fonte rapide des tissus, ce diabète que l'on observe chez des sujets jeunes, a d'ordinaire pour base anatomique une lésion du pancréas. Mais il existe des exceptions et le diagnostic porté en clinique n'est point toujours vérifié à l'autopsie.

Pour ne citer que des exemples publiés récemment, nous rappellerons les observations de MM. Labbé et Mene-

trier (1), qui signalent l'absence de sclérose du pancréas dans le diabète avec dénutrition. MM. Thoinot et Delamare (2) vérifient également l'intégrité du pancréas dans un cas de diabète maigre, tandis qu'ils trouvent des altérations manifestes de cet organe chez deux malades morts au cours d'un diabète gras.

Nous reviendrons d'ailleurs en détail sur ces dernières constatations, dont nous avons reconnu deux fois sur trois l'exactitude histologique.

Dès maintenant, nous pouvons en conclure : *il paraît incontestable que l'évolution clinique du diabète n'est point subordonnée à une altération prédominante du foie ou du pancréas*, et cependant les descriptions nosologiques conservent toute leur exactitude : le diabète arthritique est l'apanage des individus obèses, pléthoriques, dont l'alimentation copieuse, la profession sédentaire, l'hérédité goutteuse ou lithiasique représentent les antécédents habituels. Cette forme insidieuse ne s'accompagne point des grands symptômes ordinaires ; la glycosurie est rarement intense et cède assez facilement au régime.

Le diabète maigre, au contraire, débute brusquement : l'apparition d'une soif intense peut constituer son premier symptôme, comme l'a observé M. Thiroloix, et d'emblée les malades entrent dans le grand diabète avec 200, 500 grammes de sucre. La glycosurie persiste, le taux de l'urée est toujours très élevé, quelle que soit l'alimentation, et la maladie évolue en l'espace de quelques mois, provoquant rapidement un amaigrissement extrême.

Dans ces deux grands syndrômes, on peut ranger les diverses modalités du diabète, le diabète nerveux comme le diabète traumatique. Leur distinction ne peut avoir pour base les modifications des glandes digestives et il serait préférable de distinguer, avec M. Labbé, le diabète sans dénutrition et le diabète avec dénutrition. L'influence variable du régime

(1) LABBÉ-MENETRIER, *Bull. Soc. méd. hôpit.*, décembre 1909.

(2) THOINOT et DELAMARE, Étude sur le pancréas diabétique. *Archives méd. expér.*, mars, 1907.

justifie cette opposition, qui ne préjuge en rien de la pathogénie.

*
* *

Dégagée de toute notion théorique, l'étude des fonctions digestives mérite d'être précisée au cours du diabète, quelle que soit son évolution, et la recherche des antécédents, les procédés nouveaux que la physiologie clinique met chaque jour à notre disposition, nous semblent présenter une grande importance séméiologique.

Nous avons insisté sur les antécédents hépatiques de nos malades. — Le foie n'est pas toujours indemne avant l'apparition du diabète. Il est de notion courante que ce dernier survient chez des sujets obèses, gros mangeurs, ayant un estomac dilaté, et nous savons également de quelle fréquence est l'association du diabète et de la lithiasé biliaire. MM. Gilbert et Lereboullet ont longuement étudié le terrain spécial sur lequel se développent ces divers accidents, et leur enquête, qui met en relief une prédisposition familiale et héréditaire, a pu servir de base à une théorie pathogénique du diabète : « le diabète pancréatique par auto-infection » (1).

L'apparition de l'ictère au cours du diabète mérite également de retenir notre attention. Un de nos malades était entré à l'hôpital pour un ictère intense, avec décoloration des matières fécales. Il accusait un amaigrissement rapide et, depuis six mois, était sujet à des alternatives de diarrhée et de constipation. L'anorexie absolue, la cachexie précoce donnaient au tableau clinique l'apparence d'une affection néoplasique et l'évolution de l'ictère put éveiller l'idée d'une compression des voies biliaires. On songea un instant au cancer du pancréas, et l'examen des matières fécales sembla con-

(1) GILBERT et LEREBoullet, La diathèse d'auto-infection. *Presse médicale*, 25 octobre 1905. — Diabète pancréatique par auto-infection. *Revue de Méd.*, 9 novembre 1906.

firmer cette hypothèse en montrant l'utilisation incomplète des graisses ingérées. Cependant, l'analyse complète des symptômes modifia le premier diagnostic : notre malade était un diabétique ; l'influence du régime détermina une augmentation de poids notable ; l'ictère s'atténua rapidement et le syndrome de rétention biliaire ne constitua en définitive qu'un simple épisode de la maladie.

On a indiqué de nombreux symptômes pouvant éveiller les présomptions en faveur d'une altération pancréatique ; leur étude dans le diabète n'apporte malheureusement que des résultats incertains. Nous nous réservons de discuter leur valeur en un chapitre d'ensemble. Reconnaissons, pour l'instant, que la recherche de l'amylase fécale et l'épreuve de Schmidt ne nous ont point paru démonstratives : ce dernier procédé nous avait laissé soupçonner l'intégrité du pancréas dans l'observation n° 6. Cependant, l'examen histologique montra que la glande était sclérosée. De même, le taux de l'amylase fécale semblait normal chez le malade n° II, alors que l'autopsie révélait une induration conjonctive.

Nous accordons une plus grande créance à l'analyse des graisses (voir observation n°s 1, 2, 3, 11, 12). La *stéatorrhée* et l'*hypostéatolyse* nous apparaissent en définitive comme les meilleurs signes de l'insuffisance du pancréas ; encore faut-il tenir grand compte des suppléances fonctionnelles qui les dissimulent et se souvenir que le déficit sécrétoire n'est pas toujours en rapport avec le degré de la sclérose. Le déficit se révèle surtout lorsque les canaux excréteurs sont oblitérés et, à cet égard, l'exemple le plus typique est celui de F. Muller : chez un diabétique de 21 ans, l'analyse qualitative des graisses avait permis de constater que les trois quarts des graisses neutres n'étaient pas digérés. Or, l'autopsie montra que le pancréas était induré et criblé de nodules fibreux, que le canal de Wirsung était obstrué par des concrétions jaunâtres.

Il semble encore plus incertain de faire appel à la séméio-

logie pancréatique et de trouver dans les phénomènes douloureux, dans les troubles dyspeptiques, quelques caractères qui retiennent notre attention :

Notre malade n° 8 accusait dans ses antécédents des crises douloureuses abdominales; nous ne saurions leur attacher grande signification, bien que ces accidents aient pu traduire, dans certains cas, la lithiasé du canal de Wirsung; mais souvent ils sont confondus avec les douleurs de la colique hépatique, car leur siège sus-ombilical, leurs irradiations interscapulaires (Mayo-Robson) n'apportent à vrai dire aucun caractère pathognomonique. Cependant, un malade d'Ebstein (1) éprouvait de vives douleurs abdominales, qui survenaient par crises durant trois ou quatre heures. Leur cause était méconnue, lorsqu'un jour, durant l'une des crises, on découvrit que l'urine était sucrée.

Chez un malade de Lépine, l'évolution fut encore plus obscure. Un matin, apparurent de vives douleurs siégeant à la partie supérieure de l'abdomen. Quelques jours plus tard, les douleurs se renouvelaient avec les mêmes caractères. Aucun symptôme ne mit alors sur la voie du diagnostic; il n'existait pas de stéatorrhée; il ne survint pas d'ictère ni de diarrhée, mais, quelques mois après, les symptômes du diabète firent leur apparition.

Enfin, rappelons que l'on a voulu créer de véritables entités morbides et que, dans une étude récente, Hirschfeld considère le diabète pancréatique comme une affection rigoureusement définie : celle-ci s'accompagnerait d'acétonurie et de diacéturie; les œdèmes seraient fréquents et le diabète, susceptible d'aggravations ou de rémissions, se terminerait souvent par le coma. Nous n'avons point vérifié l'exactitude de ce syndrome.

En définitive, *les troubles digestifs nous apparaissent comme les véritables symptômes de l'insuffisance pancréatique s'ils*

(1) EBSTEIN, *Zeitschrift f. klin. Med.*, XL, p. 181. — LOEFER, La Pancréatite diabétigène douloureuse, *Leçons de pathologie digestive*, Paris, Masson, 1911.

évoluent de pair avec les crises douloureuses et un amaigrissement rapide. Ces signes n'ont de valeur que par leur réunion. Encore faut-il y joindre l'hypo-pepsie, dont Walko a montré la fréquence dans les pancréatites chroniques. Nous avons observé ce caractère chez plusieurs diabétiques dont M. Parmentier a bien voulu nous communiquer les observations, et nous nous rappelons un malade de son service qui semblait atteint d'un cancer de l'estomac, car il présentait une tumeur épigastrique et une aepsie presque complète. Il s'agissait, en réalité, d'une tumeur du pancréas.

*
* *

Nous reproduisons le tableau général de nos observations. Les résultats sont concordants, mais le petit nombre des faits ne nous permet point de généraliser nos conclusions. Nous dirons simplement :

Le diabète gras et le diabète maigre s'accompagnent l'un et l'autre d'altérations pancréatiques vérifiées à l'autopsie.

Par le chimisme fécal, il est possible de soupçonner, dans les deux cas, l'altération fonctionnelle du pancréas.

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DES OBSERVATIONS DE DIABÈTE

I. — *Diabètes sans dénutrition :*

Sans autopsie :

- | | | |
|--------------|------------------------------|----------------------------|
| 1. Bibe. . . | Ictère catarrhal. Gros foie. | Insuffisance pancréatique. |
| 2. Causse . | Gros foie. Éthylisme. | Insuffisance pancréatique. |
| 3. Frank. . | Foie normal. | Insuffisance pancréatique. |

Avec autopsie :

- | | | |
|-------------|--|---|
| 4. Gauth. . | Gros foie. Cirrhose, stéatose. | Scléroselangerhansienne et canaliculaire. |
| 5. Martin . | Congestion. Sclérose péri-biliaire. | Atrophie scléro-lipomateuse. |
| 6. Rem . . | Foie muscade. Faible sclérose canaliculaire. | Congestion veineuse. Sclérose capillaire. |

II. — *Diabètes avec dénutrition :*

- | | | |
|--------------|--|---|
| 7. Mil . . . | Éthylisme. Gros foie. Stéatose. | Sclérose intralobulaire. |
| 8. Bar . . . | Gros foie. Éthylique. Néo-canalicules. | Sclérose canaliculaire et langerhansienne. |
| 9. Ach . . . | Ictère. Stéatose. Sclérose porte. | Sclérose canaliculaire et langerhansienne. |
| 10. Masse. . | Gros foie. Sclérose canaliculaire. | Forte sclérose canaliculaire. |
| 11. Roub . . | Gros foie. | Inabsorption des graisses. Pancréas scléreux. |
| 12. Thomas. | Gros foie. Stéatose. | Insuffisance pancréatique. Sclérose. |

CHAPITRE III

L'histologie nous montre les divers aspects sous lesquels se traduit la réaction interstitielle du pancréas, suivant l'affection hépatique qui lui est associée. Nous verrons que cet organe mérite une description anatomique spéciale dans l'asystolie, le cancer, la tuberculose, la syphilis du foie. Mais la clinique ne permet point ces divisions multiples et, à l'heure actuelle, en dehors des malades qui présentent un ictère par rétention ou du sucre dans les urines, seuls les cirrhotiques, avec ou sans ascite, peuvent être suspects de lésions du pancréas. Par leurs symptômes, les autres variétés d'hépto-pancréatites, quelle que soit leur spécificité, se rattachent indirectement à ces trois grands groupes.

En présence d'une cirrhose veineuse, certains signes feront songer au pancréas; ils appartiennent d'ailleurs plus ou moins accusés au tableau habituel de la maladie, et l'on observe avec une prédominance variable :

- Les troubles dyspeptiques,
- L'amaigrissement,
- Les crises douloureuses.

I. — Nous trouvons un *exemple des troubles digestifs* chez une femme de 45 ans, qui vint mourir à l'hôpital Tenon avec tous les symptômes de la cirrhose veineuse hypertrophique.

L'alcoolisme était en cause, et la malade faisait remonter à six mois le début des accidents. L'abdomen parut moyennement distendu et la ponction donna issue à 8 litres de liquide. Le foie était hypertrophié et dur; il mesurait 20 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Cependant, les phénomènes dyspeptiques étaient au premier plan. L'anorexie élective portait principalement sur la viande et sur les matières grasses; chaque jour, la malade éprouvait des nausées, suivies de régurgitations visqueuses; jamais on n'observa de véritables vomissements.

Un fait particulier dans l'histoire de cette malade fut la fréquence des selles diarrhéiques. Celles-ci survenaient par débâcles et s'accompagnaient de violentes coliques, siégeant dans la région ombilicale, mais sans irradiations.

Ces symptômes firent pratiquer l'étude du chimisme gastrique et l'examen des matières fécales: le chimisme révéla une hypopepsie peu accusée; l'analyse des graisses montra une stéarrhée légère, mais surtout une hypostéatolyse manifeste: 20 p. 100 des graisses ingérées étaient éliminées, tandis que les trois quarts se retrouvaient à l'état de graisses neutres non dédoublées.

Ce signe permettait de soupçonner l'insuffisance pancréatique; de fait, l'autopsie prouva quinze jours plus tard que la glande était envahie par une sclérose interstitielle à point de départ périvasculaire.

II. — Un cirrhotique, que nous avons observé à Tenon, insistait dans son histoire sur la *prédominance des accidents douloureux*. Depuis un an, il éprouvait chaque jour les mêmes phénomènes dyspeptiques, survenant d'ordinaire deux à trois heures après chaque repas: brusquement, le malade était pris d'une douleur angoissante, si terrible qu'elle lui arrachait des cris. Son siège était nettement épigastrique, mais Béh... la rapportait également à la région interscapulaire. Il était serré comme dans un étau et il éprouvait nette-

ment l'impression d'une douleur en broche. Dans l'intervalle des crises, une sensation de pesanteur persistait au niveau de l'ombilic, ne s'accompagnant jamais de vomissements ni de pyrosis. L'appétit n'était pas modifié. Six mois auparavant, le malade avait remarqué que ses matières étaient noires comme de la suie. Il consulta un médecin, qui parla d'hémorragies intestinales et discuta l'hypothèse d'un ulcère de l'estomac. Cependant, trois mois plus tard, l'abdomen augmenta de volume, de grosses veines se développèrent à sa surface et, lorsque Béh... entra à l'hôpital Tenon, le diagnostic de cirrhose veineuse hypertrophique avec ascite parut indiscutable. La cirrhose évolua rapidement, et la mort fut provoquée par l'apparition d'une congestion pulmonaire.

Lors de l'autopsie, nous nous sommes rappelé les antécédents du malade et nous avons recherché la cicatrice d'un ulcère à la surface de la muqueuse gastrique : nous n'avons observé aucune érosion, et, d'ailleurs, l'examen histologique nous l'a montrée normale. Par contre, le pancréas adhérait à la profondeur par de véritables brides fibreuses ; fortement sclérosé sur toute son étendue, il offrait la consistance d'un véritable squirrhe.

Nous nous sommes demandé dans la suite si les crises douloureuses n'étaient pas en rapport avec la pancréatite scléreuse. La proximité du plexus sympathique expliquerait peut-être ces phénomènes douloureux, dont la cause immédiate nous avait échappé.

III. — La cirrhose veineuse se complique parfois d'une *cachexie précoce et rapide*. Ce type clinique est bien connu ; il peut exister en dehors du diabète et simuler par l'état général la dénutrition de la tuberculose ou des affections néoplasiques.

Sans doute, on constate l'ascite, la circulation collatérale, l'hypertrophie splénique, mais l'attention est surtout retenue

par l'aspect du visage, du thorax et des membres, dont la maigreur contraste avec l'augmentation de volume de l'abdomen. La peau perd de son éclat et de son élasticité; elle se dessèche, s'amincit, revêt une teinte grisâtre ou terreuse et parfois se couvre de squames. Le tissu adipeux s'atrophie, disparaît; les muscles diminuent de volume et se soulèvent sous l'excitation du doigt (myo-cœdème). Il se forme des dépressions là où existaient des saillies graisseuses. Les joues se creusent et le visage prend une expression spéciale qui se rapproche de celle désignée sous le nom de facies abdominal. En même temps, les forces diminuent de façon progressive et les malades tombent dans un état d'épuisement et de marasme excessifs.

Telle est la description classique de Lancereaux et, d'après cet auteur, la « diminution de l'appétit, la difficulté des digestions, liée aux troubles sécrétoires gastro-intestinaux, la gêne apportée à l'absorption des produits de la digestion, seraient autant de circonstances propres à favoriser ce dépérissement, mais insuffisantes à l'expliquer... Le désordre de la fonction glycogénique peut seul donner la clef de la rapidité et de l'intensité d'amaigrissement que l'on observe chez le buveur cirrhotique, en raison du rôle considérable que joue le sucre dans la nutrition des tissus ».

Cette hypothèse mettait indirectement en cause les altérations du pancréas. Les données plus récentes de l'histologie nous ont montré, en effet, que la sclérose de cette glande était la règle dans la cirrhose veineuse; en pareil cas, l'intensité de la dénutrition est peut-être en rapport avec le siège et le degré de l'hyperplasie conjonctive.

Quoi qu'il en soit, cette variété clinique mérite son individualité et elle reste bien distincte des cirrhoses à marche aiguë qu'ont signalées Hanot (1) et Debove (2). Ici, le malade

(1) HANOT, *Archives générales de Médecine*, 1882.

(2) DEBOVE, *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 1887, p. 333.

est emporté par un processus fébrile et avec tous les symptômes de l'ictère grave, car le pronostic est lié immédiatement à l'état de la cellule hépatique en pleine dégénérescence. L'atrophie scléreuse du pancréas est alors peu prononcée.

CHAPITRE IV

Nous venons de rappeler les principaux syndromes qui laissent soupçonner une altération pancréatique, au cours d'une affection du foie. Cependant l'ictère, la glycosurie, les phénomènes dyspeptiques et douloureux ne prennent une signification véritable que s'il est possible d'affirmer un trouble sécrétoire de la glande. Un nouveau chapitre est nécessaire pour compléter la description clinique des hépato-pancréatites : nous allons discuter la *valeur des procédés d'exploration fonctionnelle* que nous ont permis d'acquérir les données récentes sur la physiologie du pancréas.

L'étude des procédés d'exploration pancréatique (1) a été depuis longtemps entreprise. Nous la trouvons tracée de façon magistrale dans le rapport de Hallion au Congrès de Liège de 1905. Elle figure encore dans les Monographies récentes de Carnot, de Lépine, dans l'article de Sauvé. Envisageant ici les connexions pathologiques du pancréas et du foie, nous essaierons surtout de montrer les suppléances fonctionnelles qui existent entre les diverses glandes digestives. Une sécrétion biliaire sensiblement normale rend inappréciables les troubles de la sécrétion pancréatique ; cette

(1) HALLION, Rapport Congrès méd. Liège, 1905. — LÉPINE, *Sem. méd.*, 1908, p. 157. — *Le Diabète sucré*, 1909. — SAUVÉ, *Arch. gén. de méd.*, janvier 1908. — STANIEK, Sur l'exploration fonctionnelle du pancréas. *Medizin. Klinik*, t. VI, n° 23, 5 juin 1910. — KORCZINSKI, Sur les plus importants des procédés actuels d'exploration fonctionnelle du pancréas. *Wiener klin. Wochensch.*, t. XXIII, n° 31, août 1910.

solidarité physiologique mérite d'être mise en relief, car elle nous explique toutes les difficultés du problème.

On peut apprécier les fonctions pancréatiques en ayant recours :

1° A l'examen des matières fécales;

2° A l'examen des urines;

3° A l'examen du sang;

4° Accessoirement au chimisme gastrique et à l'examen de la pupille.

Successivement, nous rappellerons dans chaque paragraphe les *enseignements de la physiologie*, les *applications cliniques*, mais surtout les *suppléances fonctionnelles*.

§ 1. — Examen des matières fécales.

1° Au point de vue des graisses :

A. — Le suc pancréatique agit doublement sur les graisses : il les émulsionne, il les saponifie ; autrement dit, il les dédouble en acides gras et en glycérine. Cette saponification est produite par la lipase. Pour que la lipase produise son maximum d'action, il faut qu'elle soit associée à la bile.

B. — « Les selles graisseuses se présentent sous plusieurs aspects : tantôt elles sont décolorées, pâteuses, argileuses, tantôt une matière huileuse surnage sur des selles diarrhéiques ; tantôt la graisse se montre sous la forme de petites boules molles et jaunâtres. » (R. Gaultier.)

L'examen microscopique fait d'ailleurs constater l'élimination anormale des graisses. Les graisses neutres prennent la forme de gouttelettes, qui, « écrasées entre lame et lamelle, se disposent en jeu de patience ou en carte de géographie ». (Carnot.) Les acides gras apparaissent comme des cristaux arborescents ou des aiguilles finement recourbées.

Mais l'examen des fèces à l'œil nu ou au microscope n'est pas suffisant : il est indispensable de recourir à l'analyse chimique.

Le malade absorbera une quantité connue de graisse et la graisse ingérée sera délimitée dans les matières par l'ingestion simultanée de poudre de carmin. A l'état normal, on doit retrouver dans les selles

5 p. 100 des graisses ingérées; au-dessus de ce chiffre, il y aura *stéatorrhée*.

Normalement, sur 100 parties de matières grasses éliminées, on en constate 75 à l'état de graisses dédoublées et 25 à l'état de graisses neutres. Lorsque la proportion des graisses dédoublées sera très inférieure à 75 p. 100, on dira qu'il existe une *hypostéatolyse*.

Les travaux de Muller, de Schmidt (1), de Hallion, de Gaultier insistent sur ces deux derniers signes : la *stéatorrhée*, l'*hypostéatolyse*, l'un et l'autre laissant supposer un déficit pancréatique.

C. — On sait, cependant, que l'action stéatolytique du pancréas peut être portée à quatorze fois sa valeur par addition d'une *petite quantité de bile*. Cette activation n'est pas spécifique et elle est obtenue par la bile de différentes espèces animales (Gloessner). Elle est due en majeure partie aux sels biliaires, comme l'ont montré Rächford, von Furth et Schutz. L'action stéatolytique du suc pancréatique serait encore augmentée par la lécithine. Lorsque la bile et le suc pancréatique font défaut simultanément, on peut constater dans les fèces jusqu'à 90 p. 100 de la graisse ingérée.

Par contre, avec un écoulement normal de la bile, la graisse des fèces n'atteindra jamais 50 p. 100. Dastre, qui a fait ses expériences avec le lait, dit même que la bile est plus essentielle que le suc pancréatique à l'absorption des émulsions naturelles, et les travaux de F. Muller confirment ces recherches.

Mais la bile ne représente point le seul élément susceptible de remplacer la sécrétion pancréatique : les travaux de Conzejan, de Volhard et de ses élèves ont prouvé que le *suc gastrique* pouvait dédoubler une quantité considérable de graisse. Seulement, cette graisse doit être émulsionnée. On a objecté que le liquide duodénal refluit dans l'estomac : le dédouble-

(1) SCHMIDT et STRASSBURGER, *les Fèces de l'homme*. Berlin, 1905. — SCHMIDT, *l'Examen fonctionnel de l'intestin par le régime d'épreuve*. Traduction Kolbé. Paris, 1909. — R. GAULTIER, *Coprologie clinique*, 1906. — NICLOUX, Article : Fèces, in *Dictionnaire de Phys.* de RICHET. Paris, 1907.

ment serait dû, dans ces conditions, au suc pancréatique; toutefois, des expériences très précises, faites *in vitro* au moyen de la muqueuse gastrique de chiens dépancréatisés (Falloise), ou *in vivo*, avec le petit estomac de Pawlow, n'en ont pas moins établi l'existence de la gastro-lipase. Ce ferment peut produire un dédoublement de la graisse, et il induit en erreur lorsqu'on cherche à déterminer l'activité fonctionnelle du pancréas (Lépine).

Enfin, l'existence d'une *lipase intestinale*, affirmée par Schiff, a été démontrée par les travaux de Poulain, de Boldyrew et de Frouin. Cette lipase contribuerait à dédoubler une certaine quantité de graisse.

Il n'est point jusqu'à l'*action des microbes* et des champignons pathogènes qui ne participe à ce dédoublement. Le problème est donc des plus complexes, étant donné la multiplicité des ferments mis en jeu.

Rappelons, pour terminer, les chiffres que donne Gaultier, relativement au défaut d'absorption des graisses :

Tableau de Gaultier :

	Normalement.	déficit biliaire.	déficit pancréatique.	déficit double.	
Graisses utilisées p. 100.	95	60	30	10	
Graisses excrétées.	5	40	70	90	
Rapport des graisses neu- tres aux graisses dédou- blées :					
Acides gras	38	} (3/4)	21	7	9
Savons	37		12	5	4
Graisses neutres	25	(1/4)	63	87	90

Plusieurs analyses de graisses figurent dans ce mémoire; nous croyons inutile de les reproduire ci-après (voir pages 21, 32, 33, 37, 38, 49, 82, 84, 85, 96); leurs données ne sont pas aussi schématiques que dans le tableau précédent et, comme conclusions, nous dirons avec M. Carnot : « Si les résultats sont particulièrement probants lorsqu'il y a double suppression de la bile et du suc pancréatique, ils sont moins nets

lorsque l'une des deux sécrétions fait défaut. Si cette sécrétion n'a pas disparu entièrement, les résultats sont encore moins significatifs. » L'analyse des fèces de Muller est utile pour les cas extrêmes, mais sa valeur est contestable lorsque la pancréatite évolue sans obstruction du canal de Wirsung.

2° Au point de vue des matières albuminoïdes :

A. — La protrypsine du suc pancréatique, complétée par l'entérokinase de la muqueuse intestinale, activée par les sels de calcium, devient la trypsine proprement dite. Celle-ci transforme les albuminoïdes en peptones, mais cette diastase présente avec la pepsine des différences d'action : tout d'abord, elle opère en milieu alcalin, tandis que la pepsine agit en milieu acide ; en outre, elle pousse beaucoup plus loin que la pepsine la désagrégation de la molécule albuminoïde : elle aboutit à la formation des acides amidés.

On a décrit dernièrement deux nouveaux ferments pancréatiques agissant sur les albuminoïdes : l'érepsine de Bayliss et Starling aurait pour fonction de scinder les albumoses et les peptones ; le lab-ferment pancréatique digérerait la fibrine et la caséine.

B. — En clinique, l'étude de la sécrétion tryptique doit avoir recours à l'examen macroscopique et microscopique des fèces, à leur analyse chimique :

Les résidus de tissu musculaire peuvent être reconnus à la simple inspection : ce sont en général de petits bâtonnets brunâtres, semblables à des éclats de bois, ils se laissent écraser par la pression et montrent au microscope la structure du tissu musculaire.

Ces faisceaux de fibres, à striations transversales, possèdent des angles aigus, comparés par Schmidt « à des débris de glace pilée, « aux arêtes irrégulières ».

Méthode de Schmidt.^a — On a voulu apprécier directement l'énergie tryptique du suc pancréatique.

Le signe de Schmidt ou *nucleus-test* repose sur le fait expérimental que les noyaux cellulaires sont digérés par le suc pancréatique et qu'ils sont respectés par les autres sucs digestifs.

On fera ingérer au malade des boulettes de viande durcies à l'alcool et liées dans un sac de mousseline ; il est facile de retrouver ce petit sac dans les selles. On constatera au microscope l'intégrité des noyaux lorsque la sécrétion pancréatique sera insuffisante.

Hommetes a pu vérifier la valeur de ce signe dans deux cas

d'affections pancréatiques; Button Steele a confirmé ces résultats. La méthode de Schmidt peut rendre des services. Nous y avons eu recours pour l'étude du diabète et des cirrhoses veineuses (Voir pages 35, obs. VI et VII; 84, obs. V et VI).

Rappelons que le nucléus-test ne doit pas être confondu avec un autre signe que Schmidt a indiqué : la présence dans les selles de fibres conjonctives. Celle-ci révélerait l'insuffisance du suc gastrique, qui seul peut digérer le tissu conjonctif.

L'épreuve des perles. — Au point de vue technique, Einhorn (1) a proposé une modification de l'épreuve des noyaux : on substitue aux dés de viande du tissu de thymus : on reconnaît facilement sous le microscope les noyaux conservés. Le même auteur conseille de fixer le thymus à des perles, d'où le nom de cette épreuve spéciale.

Liquéfaction de la gélatine. — Une autre méthode très simple, indiquée par Muller et Schlecht, décèlerait l'existence de la trypsine : il suffit de mettre une parcelle des fèces sur une plaque de gélatine et de laisser le mélange 24 heures dans l'étuve à 55°. On obtient alors une liquéfaction de la gélatine que ne produit pas la pepsine.

Examen chimique. — A l'état normal, l'azote fécal ne représente que 5 p. 100 de l'azote ingéré : lorsqu'il existe en quantité plus considérable, on dit qu'il y a *azotorrhée*.

On ne trouve alors ni albumine, ni albumoses, et l'épreuve de la digestion secondaire de Schmidt reste négative.

C. — Pratiquement, pour apprécier l'azotorrhée, il est nécessaire que la bile fasse entièrement défaut. Si la sécrétion biliaire reste normale, l'examen chimique des matières ne fournit aucun résultat et nous retombons dans l'incertitude signalée pour l'hypostéatolyse. Comme pour la lipase, les suppléances fonctionnelles rendent parfois imperceptibles les troubles de la sécrétion tryptique, et, dernièrement, Furth et Schutz insistaient sur l'*action adjuvante des sels biliaires* dans la digestion intestinale des albuminoïdes.

De même, les travaux modernes ont établi l'existence d'un ferment qui rend assimilables les albumoses, résultant d'une

(1) EINHORN, *Journal de Boas*, VI. XV, Heft. 2, 1909. — WYNHAUSEN, De l'examen quantitatif de la fonction pancréatique. *Berl. klin. Woch.*, n° 30, 26 juillet 1909.

première digestion des albuminoïdes par le suc gastrique : ce ferment est l'*érepsine de Conheim* ; on le reconnaît à ce fait que la réaction de Biuret tend à disparaître dans un milieu albuminoïde. Zunz et Mayer ont définitivement prouvé le rôle de l'érepsine, en montrant qu'elle augmentait dans des proportions considérables en cas de déficit pancréatique. Enfin, si l'on excepte l'action de l'érepsine, l'influence de la bile, il faut encore tenir compte, comme cause d'erreur, *du ferment protéolytique des leucocytes* : celui-ci intervient dans l'expérience de Muller et de Schlecht et contribue à la liquéfaction de la gélatine.

3° Au point de vue de l'amylase fécale :

A. — L'amylase ou amylopsine est le troisième ferment de la sécrétion externe du pancréas ; c'est un ferment analogue à la ptyaline de la salive ; comme elle, il nécessite un milieu alcalin et transforme les amylacés en dextrine et maltases. Il existe cependant des différences entre les glandes salivaires et le pancréas : la ptyaline agit à elle seule, tandis que l'amylase exige, comme la lipase, la présence de la bile.

Ajoutons que Bierry et Terroine ont mis la maltase en évidence dans le suc pancréatique de sécrétine. Weinland et Banbridge admettent également que le pancréas renferme de la lactase.

B. — En clinique, on pourra rechercher par l'examen chimique des fèces l'utilisation imparfaite des hydrates de carbone. Mais l'observation a montré que les hydrates de carbone étaient encore bien assimilés lorsque la fonction externe du pancréas était complètement supprimée.

On a essayé de déterminer le pouvoir amylolytique des fèces.

Ambard, Binet et Stodel ont pu se convaincre que chez le chien ce pouvoir dépendait presque exclusivement du suc pancréatique. En est-il de même chez l'homme ?

Nous avons expérimenté, en 1907, la méthode proposée par ces auteurs. Depuis lors, elle a été modifiée dans ses détails par MM. Enriquez, Ambard et Binet (1). Avec l'ancienne technique, les résultats nous ont paru très discutables. (Voir pages 35, obs. VI et VII ; 37, 85.)

(1) ENRIQUEZ, AMBARD et BINET, Mesure de la sécrétion pancréatique par le dosage de l'amylase fécale. *Sem. méd.*, 1909, n° 2, page 13. — DURAND, *les Procédés d'examen des fonctions du pancréas*. Thèse de Paris, G. Steinheil, 1910.

C. — Ici encore, la suppléance des fonctions pancréatiques rend difficile une précision rigoureuse. La *flore bactérienne* de l'intestin grêle et du cœcum remplit un rôle d'amylase très marqué (Duclaux). Les travaux de M. Roger ont, en outre, montré que le *suc gastrique* possédait un pouvoir amylolytique; on sait que la *ptyaline* neutralisée par l'acide chlorhydrique est réactivée dans le duodénum : c'est là une nouvelle cause d'erreur qui intervient dans la recherche de l'amylase fécale.

§ 2. — Signes fournis par l'examen des urines.

L'examen des urines présente une grande importance, puisqu'il permet d'apprécier non seulement les variations de la glycosurie, mais encore, indirectement, les troubles de la sécrétion externe.

La présence de sucre dans les urines fait toujours songer à une altération du pancréas, quelles que soient les controverses de Pfluger et de Minkowski. Mais, comme la question du diabète pancréatique est loin d'être résolue, la glycosurie ne constitue, en définitive, qu'une simple présomption.

Pour avoir la preuve d'une lésion glandulaire, on aura recours à des procédés nombreux :

1° Les modifications de la *lipase pancréatique* seront appréciées par :

L'épreuve de Cammidge,

L'épreuve du salol,

Les épreuves de l'iodoforme, des huiles iodées, de la cire.

On recherchera la lipurie.

2° Les troubles de la *fonction tryptique* seront dépistés au moyen de :

L'épreuve du glycoïde de Sahli,

L'épreuve de la kératine.

3° On mesurera enfin le taux de l'*amylase urinaire*.

Quant aux autres signes qui ont été donnés, ils ne présentent qu'une importance accessoire. Nous les citons rapidement, car leur valeur est des plus contestées. Ce sont : la maltosurie (Lépine), la diminution de l'acide urique endogène (Rosenberger), la diminution des sulfo-conjugés.

Le signe de Cammidge. — Cammidge a décrit en 1904 un signe qu'il appelle « la réaction pancréatique », et dont Mayo-Robson affirme la valeur.

La véritable réaction de Cammidge est basée sur la recherche de la glycérine qui résulte de la décomposition de la graisse par la lipase diffusée. La glycérine ainsi libérée entre dans la circulation et s'élimine par les urines. On peut alors la déceler à l'aide de la phénylhydrazine, après l'avoir transformée en glycérose, en présence d'un acide fort.

Il ne faut point confondre cette réaction avec un autre signe décrit par Cammidge : la présence d'oxalates dans les urines.

Bénéficiant de l'autorité de Mayo-Robson, cette méthode a obtenu la créance des chirurgiens ; mais des chimistes comme Ham et Cleland, des physiologistes, comme Hallion, infirment sa valeur.

Les publications nombreuses dont ce procédé a fait l'objet ont été réunies par Cartier dans sa thèse (1). Celle-ci renferme des observations du service de M. Parmentier et nous en avons mentionné plusieurs dans notre travail. Rappelons que la réaction nous parut positive deux fois sur cinq dans la cirrhose de Laënnec avec sclérose pancréatique ; elle fut négative dans deux cas de cancer du pancréas avec obstruction du cholédoque.

L'épreuve de Sahli doit être rapprochée du dédoublement chimique des graisses.

Normalement, le suc pancréatique dédouble le salol en phénol et acide salicylique ; ce dernier est décelé par la coloration violette que donne aux urines le perchlorure de fer.

Cette épreuve est loin d'être élective : Gley a vu que le dédouble-

(1) CARTIER, *la Réaction de Cammidge (étude critique)*. Thèse de Paris, 1909.

ment du salol se faisait aussi bien chez les chiens dépancréatés que chez les animaux témoins, et, d'autre part, Falloise a montré récemment (Congrès de Liège, 1903) que la bile pouvait à elle seule décomposer le salol. Nous retrouvons ici un nouvel exemple des suppléances fonctionnelles du foie et du pancréas.

L'épreuve de l'iodoforme et des huiles iodées est basée sur le même principe. On recherchera l'iode dans les urines par le chloroforme (teinte rose-violet), mais cette méthode est sujette aux mêmes causes d'erreur que la précédente.

L'épreuve de la cire, utilisée par M. Carnot, met directement en jeu la lipase pancréatique. On fait ingérer à un malade, suspect d'insuffisance sécrétoire, plusieurs pilules contenant 0 gr. 25 d'iodure de potassium ou de salicylate de soude, ou encore du bleu de méthylène. Ces pilules sont enrobées dans une couche de cire blanche dont on connaît l'épaisseur : le suc pancréatique doit dédoubler la cire et mettre en liberté l'iodure ou le salicylate que révèle l'examen des urines.

La lipurie. — La présence de graisse dans les urines a été signalée dans le diabète avec obstruction du canal de Wirsung ; mais la rareté de ce symptôme lui enlève sa valeur et, d'ailleurs, on le rencontre dans diverses conditions physiologiques.

Epreuve du glycoïde. — On reconnaîtra par elle les troubles de la sécrétion tryptique :

Une capsule de gélatine, durcie par la formaline, résiste à l'action du suc gastrique ; elle se dissout dans le suc pancréatique et met en liberté l'iodure ou le salicylate qu'elle renferme. On recherche ces substances dans les urines, six heures plus tard chez un sujet normal.

L'enveloppe peut être de la kératine. Le principe est exactement le même. Enfin, M. Carnot emploie des pilules à double enrobage : l'un, interne, d'albumine ; l'autre, extérieur, de cire. Ce dernier résiste à l'action de l'estomac. L'un et l'autre sont attaqués dans le duodénum par le suc pancréatique.

Le taux de l'amylase urinaire subit parfois des modifications intéressantes : Lépine et Regaud prétendent que, chez les chiens dépancréatés, le pouvoir amylolytique de l'urine est moindre que chez les animaux sains. Ce caractère traduirait peut-être l'insuffisance pancréatique.

Inversement, l'augmentation du pouvoir amylolytique indiquerait, d'après M. Loeper, une obstruction du canal de Wirsung : le taux de l'amylase urinaire suivrait ainsi les variations de l'amylase sanguine.

§ 3. — Signes tirés de l'examen du sang.

Nous les rappelons très rapidement ; d'après Lépine, ils consistent en la recherche de la graisse et dans les modifications du pouvoir amylolytique :

1° *Graisse dans le sang.* — Neumann a constaté que le nombre des granules visibles dans le sang humain au moyen de l'ultra-microscope était peu considérable à jeun chez un sujet normal ; il augmente au contraire après l'ingestion de 10 à 40 grammes de beurre.

Chez les malades atteints d'affections du tube digestif, ce caractère serait moins évident. Lépine se demande si l'examen du sang à l'ultra-microscope ne permettrait point d'apprécier un défaut de l'absorption des graisses.

2° *Modifications du pouvoir amylolytique du sang.* — Suivant plusieurs auteurs, ce pouvoir serait diminué : en 1891, Lépine et Barral ont constaté cette diminution sur des chiens dépancréatés ; le fait a été vérifié depuis par Kaufmann, par Carnot, sur des malades cachectiques, atteints de cancer du pancréas sans glycosurie. La diminution de l'amyase indiquerait la destruction complète ou partielle de la glande pancréatique.

Par contre, l'amyase du sang augmente lorsque le parenchyme est conservé et qu'il existe une oblitération des canaux excréteurs. MM. Loeper et Ficaï ont établi ces données expérimentales par la ligature de l'intestin ; Clerc et Loeper, par la ligature de Wirsung ; dernièrement encore, Loeper et Rathery (1) en rapportaient un exemple clinique et concluaient en ces termes :

« Chez un malade suspect de cancer pancréatique, l'augmentation considérable de l'amyase sanguine et urinaire, accompagnée de la disparition presque absolue de l'amyase fécale, constitue un signe aussi net de la rétention pancréatique que l'est, de la rétention biliaire, la décoloration des matières, accompagnée de cholémie et de cholurie. »

§ 4. — Les données du chimisme gastrique.

Le chimisme gastrique permet peut-être d'apprécier l'état

(1) LOEPER et RATHERY, La rétention pancréatique dans le cancer de la tête du pancréas. *Maladies de l'appareil digestif*, mai 1909.

fonctionnel du pancréas; chez l'animal, l'ingestion excessive d'huile d'olive détermine le reflux du liquide duodénal dans l'estomac. Tel est le fait que Boldyrew a vérifié dans de nombreuses expériences. Ces données ont été appliquées à la clinique par Volhard (1); l'auteur fait ingérer au malade 200 centimètres cubes d'huile d'olive et, au bout d'une heure, il prélève une centaine de grammes du contenu stomacal. Le pouvoir tryptique est alors mesuré par la digestion d'un milieu alcalin à base de caséine.

Le dosage proposé par Volhard est fort compliqué et par là même sujet à de nombreuses erreurs. Il nous a paru préférable d'opérer sur une solution de caséine dont l'alcalinité à 2 p. 100 favorise l'action du suc pancréatique. Durant six heures, nous laissons à l'étuve à 55° le mélange du liquide stomacal préalablement filtré (1 cmc.) et de la solution de caséine (10 cmc.). On sait que la caséine se précipite brusquement en milieu acide : si la digestion est complète, on n'obtient point de précipité en ajoutant une solution d'acide chlorhydrique au liquide expérimenté. Si la digestion est partielle, le précipité apparaît beaucoup plus vite qu'à l'état normal, puisque l'alcalinité du milieu a été neutralisée par les produits acides de la digestion albuminoïde.

Sur ce principe, nous avons modifié le procédé de Volhard.

Le dosage se fait au moyen de la burette de Mohr, qui renferme l'acide chlorhydrique; en comparant les chiffres obtenus aux chiffres des solutions témoins, il est possible de vérifier la digestion tryptique de la caséine.

Nous avons constaté l'exactitude de la méthode en employant du suc pancréatique recueilli sur le chien au moyen d'une fistule duodénale; nous l'avons éprouvée avec de la trypsine activée par les sels de calcium. Pour apprécier l'action du ferment protéolytique des leucocytes, ce procédé nous a paru plus rigoureux que l'emploi du milieu de Muller (sérum de bœuf gélatiné). Mais, lorsque nous avons voulu expérimenter sur l'homme normal (10 expériences), nous n'avons point retrouvé de trypsine dans le liquide stomacal.

De même, chez huit cirrhotiques, cet examen ne nous a donné que des résultats négatifs. Seuls, trois malades, qui avaient subi l'opération de la gastro-entérostomie pour ulcus, ont présenté un liquide gastrique renfermant de la trypsine et nous avons pu doser le degré de la

(1) VOLHARD *Münch. med. Wochenschr.*, 1907, 26 février.

digestion albuminoïde. Nos résultats ne sont donc point conformes à ceux de Volhard, qui trouve la trypsine neuf fois sur dix dans l'estomac de l'homme sain.

Walko, ayant examiné les fonctions gastriques dans seize cas de pancréatites chroniques, a observé huit fois de l'aepsie et de l'achlorhydrie. Nous avons vérifié ce caractère dans le diabète; et, chez un malade qui présentait un cancer du pancréas sans ictère, l'aepsie complète et l'évolution nous firent porter le diagnostic de cancer de l'estomac. Or, la muqueuse gastrique était sensiblement normale.

Nous signalons ces faits sans discuter leur interprétation pathogénique, ils nous montrent l'intérêt que présente l'examen du chimisme gastrique dans les altérations du pancréas.

§ 5. — Signes tirés de l'examen de la pupille.

Loevi a insisté sur cet examen. D'après cet-auteur, l'instillation sur la conjonctive d'une solution d'adrénaline au millième détermine de la mydriase lorsque le sympathique subit indirectement l'altération du pancréas. Loevi (1) constate ce signe chez les diabétiques, dans 53 p. 100 des cas. Nous avons expérimenté cette méthode. Voici nos résultats, ils sont loin d'être concordants :

3 Cardiaques :	— + —
4 Cirrhotiques :	— + — —
2 Diabétiques :	— —
2 Hémiplegiques :	+ —
1 Pneumonique :	—

§ 6. — Conclusions.

Cette étude nous montre que, parmi les signes de déficit pancréatique, pas un seul n'est constant ni pathognomonique. Les nombreux procédés que nous avons indiqués n'ont de valeur que par leur association. Le plus souvent, leur recherche isolée restera infructueuse; certains, comme le signe des noyaux, permettront de dire que la sécrétion du pancréas est

(1) LOEVI, *Arch. experim. path. u. pharmacol.*, IX, 83, 1908.

conservée ; il sera toujours plus délicat d'affirmer son abolition.

La *stéarrhée*, l'*hyposéatolyse*, l'*épreuve de Schmidt* possèdent néanmoins une certaine valeur séméiologique.

Cette incertitude s'explique pour deux raisons : la destruction partielle du pancréas ne modifie point nécessairement la sécrétion externe de la glande ; seule, l'obstruction du *Wirsung* est susceptible d'être diagnostiquée. — En outre, la disparition presque complète des sécrétions pancréatiques est dissimulée par les suppléances qui résultent des sécrétions intestinales. Nous avons surtout insisté sur le rôle de la bile. Ce rôle trouve sa raison d'être dans l'union fonctionnelle de deux organes accouplés déjà par leur origine ; il se justifie du fait de l'excitant commun de leurs sécrétions, et dernièrement encore, en montrant l'action de la sécrétine sur le parenchyme hépatique, Victor Henri, Enriquez et Hallion établissaient une fois de plus la solidarité physiologique qui rattache intimement les deux glandes digestives.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE HISTOLOGIQUE DU PANCRÉAS
AU COURS
DES DIVERSES ALTÉRATIONS DU FOIE

CHAPITRE PREMIER

LE PANCRÉAS DANS LES CIRRHOSSES VEINEUSES DU FOIE

L'étude histologique des pancréatites au cours des cirrhoses veineuses du foie remonte à Klippel et à Lefas. Sans doute, on connaissait antérieurement les lésions du pancréas dans le diabète bronzé, mais aucun auteur n'avait insisté sur les connexions pathologiques qui rattachent étroitement la glande pancréatique et les cirrhoses sans pigmentation.

Les huit observations que publièrent Klippel et Lefas furent le point de départ de travaux importants : en première ligne, figurent les mémoires de d'Amato et de Steinhaus, qui contiennent six et douze cas de pancréatites scléreuses. Parallèlement se développait l'étude du pancréas diabétique et, tandis que l'on discutait sur les lésions plus ou moins spécifiques des îlots de Langerhans dans le diabète, Carnot et Amet consacraient un travail aux îlots de Langerhans dans les cirrhoses veineuses du foie.

Les opinions les plus diverses ont été émises au sujet de la topographie des lésions conjonctives. Nous éviterons d'en donner l'historique et de les rapporter successivement; il nous semble préférable d'aborder directement l'étude de la pancréatite; en relatant la structure des canaux, des veines ou des artères, nous ferons mention des recherches antérieures et des observations, au nombre de 13, que nous avons pu réunir.

L'expérimentation nous a permis de préciser l'histogénèse de ces variétés anatomiques ; nous lui réservons la troisième partie de ce travail, pour étudier alors, en un chapitre d'ensemble, la pathogénie des pancréatites dans les diverses formes de cirrhoses hépatiques qui leur sont associées.

La pancréatite de la cirrhose veineuse est *essentiellement une pancréatite chronique interstitielle* (1).

Le volume de la glande est d'ordinaire augmenté, et l'on peut fixer son poids à 120 ou 130 grammes, dans la majorité des cas : « Cependant, si l'on examine de près les diverses parties de l'organe, on constate une atrophie du corps et de la tête, relativement au volume de l'extrémité splénique. » (Lefas.)

Friedreich a trouvé, chez un alcoolique, le pancréas induré et formé de nodosités cartilagineuses ; à la coupe, on notait une hyperplasie interstitielle, visible à l'œil nu ; au milieu du tissu conjonctif, les acini émergeaient comme de petits noyaux isolés ; ces nodosités nous expliquent comment les voies biliaires peuvent être comprimées au cours de la pancréatite. Cependant, l'irrégularité de la prolifération scléreuse n'est pas toujours indispensable pour réaliser cette oblitération. Dans un exemple que nous avons rapporté au chapitre de l'ictère chronique, la gangue fibreuse n'avait point modifié la forme de la glande ; elle exerçait directement son action sur le cholédoque qui traversait le parenchyme dans un véritable canal. D'ailleurs, les nodosités et la gangue fibreuse ne produisent l'ictère que dans des cas très rares ; nous les avons signalés sans exagérer leur fréquence.

Quelle que soit sa forme, bosselée ou régulière, le pancréas est induré. Mais les données de la palpation varient encore suivant la période de la maladie, et il faut distinguer à cet égard une double modification : La glande peut être tuméfiée, de con-

(1) Nous ne décrivons pas dans ce chapitre les hémorragies glandulaires (voir : La pancréatite hémorragique dans les altérations du foie).

sistance molle; sa teinte est alors jaunâtre et semble liée à un dépôt de graisse qui la recouvre entièrement, pénètre son stroma ou même ses propres éléments. Cet aspect présente de réelles analogies avec la cirrhose graisseuse diffuse du foie. Il s'observe surtout au début. Plus tard, l'organe est rétracté, sa consistance s'accroît, sa teinte est grisâtre et provient, comme l'induration et la rétraction qui l'accompagnent, de la végétation du tissu conjonctif.

I. Le tissu interstitiel. — L'hyperplasie conjonctive, diffuse à tout l'organe, aussi prononcée en son centre qu'à sa périphérie, a pour foyers d'origine les vaisseaux et les canaux excréteurs sclérosés. Les lésions canaliculaires paraissent inconstantes, alors que les altérations vasculaires sont pour ainsi dire la règle.

LES CANAUX EXCRÉTEURS seraient peu modifiés, d'après la plupart des auteurs.

Seul, Poggenpol insiste sur la sclérose de leurs parois : « Dans 24 observations de cirrhoses du foie, atrophiques ou hypertrophiques, on observait la sclérose des canaux excréteurs du pancréas. Les altérations des acini et des ilots de Langerhans étaient très variables. »

L'auteur admet que l'agent sclérosant vient de l'intestin et arrive dans le foie par la veine porte (cirrhose atrophique), ou par les voies biliaires (cirrhose hypertrophique). Il parviendrait au pancréas par les canaux excréteurs.

Personnellement, sur 13 observations qui relatent la cirrhose veineuse, nous n'avons noté que 4 fois la sclérose des canaux pancréatiques. Leur épithélium était desquamé, très rarement proliféré. Toujours le tissu conjonctif avait pour éléments des fibres adultes, et nous n'avons point trouvé d'infiltration embryonnaire ou de cellules fusiformes marquant la voie d'entrée d'une infection récente. Par contre, la sclérose nous a paru prédominer autour des capillaires que renferment les parois canaliculaires épaissies ; les gros

canaux sont, en effet, creusés de lacunes vasculaires que révèlent très nettement les amas de globules rouges, mais qui échappent à l'examen lorsque la glande n'est pas congestionnée ; or, un cercle conjonctif entoure ces lacunes et la figure 1, qui reproduit la coupe histologique d'un pancréas dans la

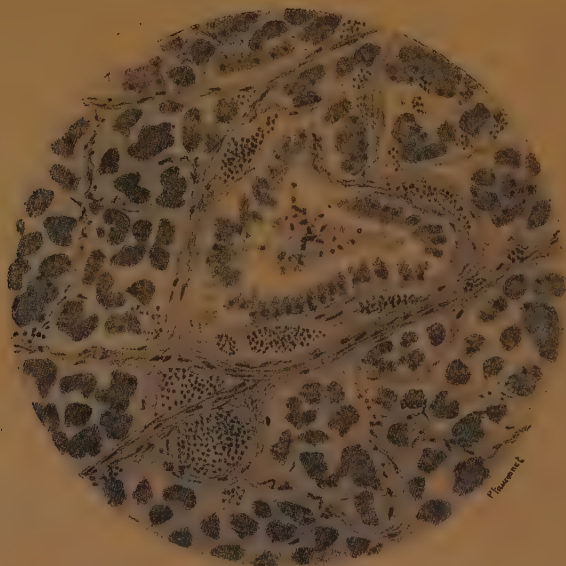


FIG. 1. — Le pancréas dans les cirrhoses veineuses. Obj. 6, ocul. 2 Stiasnie.
Vascularisation d'un canal excréteur. Distribution parallèle de la congestion et de la sclérose inter et intra-acineuse.

cirrhose veineuse, nous fournit à ce sujet un exemple très significatif.

Quelle que soit son origine, la sclérose des canaux excréteurs du pancréas est loin d'être constante dans la cirrhose veineuse du foie, et la statistique que nous avons pu établir ne la mentionne que dans un quart des observations publiées.

LÉSIONS ARTÉRIELLES. — Tout autre est la fréquence des altérations artérielles. Nous les observons sur toutes nos coupes histologiques ; les termes d'artériosclérose et d'endartérite oblitérante reviennent fréquemment dans les descriptions

histologiques de Steinhaus, et, d'après Lancereaux, qui insista le premier sur l'importance des angiopathies dans la pathogénie des scléroses du pancréas, ces altérations seraient habituelles.

« La cirrhose veineuse, si commune dans le foie, est exceptionnelle dans le pancréas, écrit Lancereaux. La sclérose artérielle, par contre, s'y voit plus fréquemment. »

Cependant, le même auteur revient un peu plus loin sur son affirmation : « Si l'on soumet à une analyse sévère la structure du pancréas au cours de la cirrhose hépatique d'origine alcoolique, il devient facile de se convaincre que l'altération dont il est le siège n'est pas le fait d'une formation conjonctive périlobulaire, mais celui d'un léger épaissement qui prédomine au pourtour des veines. » Par là même Lancereaux indiquait l'importance de la sclérose veineuse.

LÉSIONS VEINEUSES. — Klippel et Lefas signalent la congestion des veines, mais ils n'insistent point sur les modifications qui peuvent intéresser leurs parois; l'hyperémie est également mentionnée dans le mémoire d'Amato. C'est à juste titre que l'on a noté la congestion des veines pancréatiques. Elle existe sur un grand nombre de coupes histologiques et, personnellement, nous l'avons observée dans les deux tiers des cas. Mais elle se poursuit encore le long des vaisseaux capillaires, et les auteurs n'ont pas attiré l'attention sur les traînées de globules rouges qui séparent les acini, dessinent leurs limites et dissèquent en quelque sorte le lobule.

La congestion des vaisseaux n'est point seule. D'ordinaire, les parois des veines ont doublé de volume; sur leurs grosses ramifications, on ne reconnaît plus les tuniques vasculaires; elles sont dissociées par les éléments conjonctifs, cellules fusiformes et fibres adultes.

Ces éléments rayonnent autour du vaisseau pour pénétrer à l'intérieur du parenchyme. Ils suivent alors les capillaires et le tissu conjonctif néoformé. C'est là, nous semble-t-il, le point intéressant qui mérite d'être précisé dans cette

étude: L'hyperémie interstitielle se superpose en quelque sorte *au trajet même de la sclérose organisée*.

La TOPOGRAPHIE DE LA SCLÉROSE PANCRÉATIQUE fut schématisée pour la première fois par M. Klippel, qui distingua, dans son article sur le pancréas infectieux, trois variétés princi-

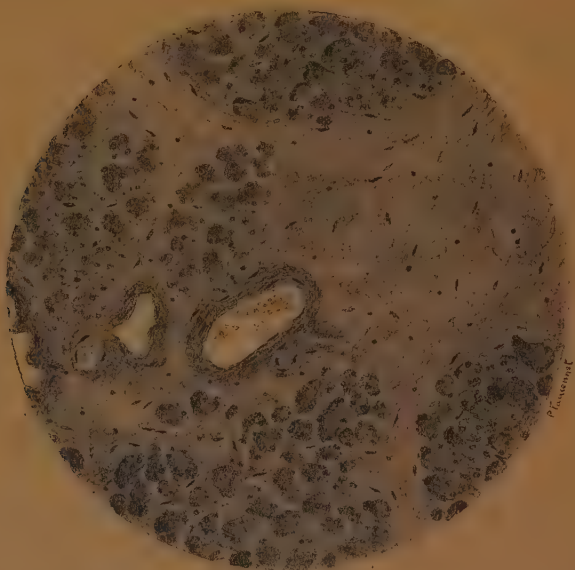


FIG. 2. — Le pancréas dans la cirrhose veineuse. Obj. 6, ocul. 2 Stiasnie.

Sclérose adulte inter et intralobulaire d'origine péri-artérielle et périveineuse.

pales: la cirrhose périlobulaire; la cirrhose intralobulaire, fragmentante, multi-acineuse; la cirrhose acineuse. Cette distinction n'est pas absolue; en général les deux derniers groupes se trouvent confondus, et peut-être serait-il préférable de les réunir sous le nom de: sclérose intralobulaire, fragmentante et intra-acineuse. Or, *la sclérose périlobulaire est une exception* au cours des cirrhoses veineuses. Sans doute, il peut exister un épaissement des travées normales qui séparent les lobules. Triplées d'épaisseur, elles compriment parfois le parenchyme; mais cette distribution est relativement rare. Presque toujours les travées pénètrent le lobule, en modifiant

sa forme et sa structure. On sait, d'ailleurs, que la sclérose périlobulaire irradie autour des canaux pancréatiques et nous avons précisément noté l'intégrité relative des voies excrétrices.

Tandis que d'Amato signale l'augmentation du tissu connectif périlobulaire, Steinhaus insiste sur la sclérose multiacineuse. Il confirme ainsi l'opinion de Klippel et de Lefas, reconnaissant dans la cirrhose veineuse la *fréquence de la sclérose intra-lobulaire* : « Celle-ci offre l'apparence de placards fibreux développés en plein lobule, irradiant vers les travées conjonctives interlobulaires, fragmentant le lobule en groupes de 15 à 20 acini. Les îlots glandulaires sont de forme arrondie et paraissent plus ou moins volumineux ; il est exceptionnel de trouver un acinus complètement isolé au milieu d'une vaste nappe scléreuse. »

Mais la sclérose présente d'autres caractères importants ; *elle est avant tout péri et intra-acineuse*. Chaque acinus est séparé des éléments voisins par un épaississement notable des travées conjonctives et cet épaississement répond aux vaisseaux capillaires. A l'état normal, les travées ne sont représentées que par des filaments très grêles, nettement visibles après l'auto-digestion de la glande. Lorsque la sclérose est constituée, leur trajet se précise ; les cellules fusiformes renforcent la paroi des vaisseaux capillaires et constituent un véritable canal pour les globules rouges disposés en chapelet. On observe ainsi une véritable *péri-capillarité*.

Telle est le plus souvent la distribution du tissu conjonctif. *La sclérose n'est point seulement intra-lobulaire, elle est encore intra et péri-acineuse. A l'inverse de la cirrhose périlobulaire, cette variété rayonne autour des gros vaisseaux et reste indépendante des canaux excréteurs.*

Sans doute, il est difficile de reconnaître le point de départ du tissu scléreux. Provient-il des tuniques veineuses ou des parois artérielles ? Le seul examen de la sclérose déjà constituée ne permet point de répondre à cette question pathogé-

nique et ce point d'histogénèse ne peut être discuté que par l'expérimentation. Remarquons pour l'instant la répartition régulière du tissu conjonctif, à la périphérie de la glande, comme autour des vaisseaux nourriciers.

Il est certain que la *nature du tissu scléreux* varie suivant la phase de son évolution. En règle générale, on doit reconnaître que la cirrhose du pancréas alcoolique est formée de tissu conjonctif adulte, pauvre en noyaux. Au contraire, dans les cirrloses veineuses qui relèvent à la fois de la tuberculose et de l'éthylisme, il est plus fréquent d'observer des cellules fusiformes et une réaction embryonnaire dans l'intervalle des acini.

II. Le parenchyme glandulaire. — Le développement de la sclérose s'accompagne toujours d'une modification variable du parenchyme. Toutefois, en décrivant les lésions parenchymateuses d'un pancréas recueilli à l'autopsie, on ne doit jamais oublier que l'auto-digestion de la glande provoque à elle seule des altérations très notables. Divers auteurs ont signalé dans la cirrhose veineuse : la dégénérescence granulo-graisseuse, la nécrose de coagulation, la tuméfaction trouble des acini. En réalité, toutes ces modifications cellulaires n'appartiennent pas en propre à la pancréatite ; seule, l'expérimentation traduit fidèlement les lésions du cytoplasme, puisque les pièces fixées immédiatement après la mort demeurent à l'abri des phénomènes cadavériques.

Or, la ligature de différents vaisseaux du système porte, l'injection intra-hépatique de certains agents toxiques ou infectieux nous ont fait obtenir plusieurs variétés de scléroses et d'altérations cellulaires. Le compte rendu de nos expériences trouvera sa place dans la troisième partie de ce travail, où nous discuterons l'histogénèse de la pancréatite ; mais, dès maintenant, leurs données vont nous permettre, de contrôler les renseignements fournis par l'examen des pièces nécropsiques, que l'on a prélevées tardivement.

Dans les cirrloses veineuses, l'altération du parenchyme porte à la fois sur le cytoplasme ; et sur le noyau, cependant il n'existe pas de rapport direct entre les dégénérescences de ces deux éléments et, pour la clarté de la description, nous envisagerons séparément les dégénérescences cytoplasmiques et les dégénérescences nucléaires.

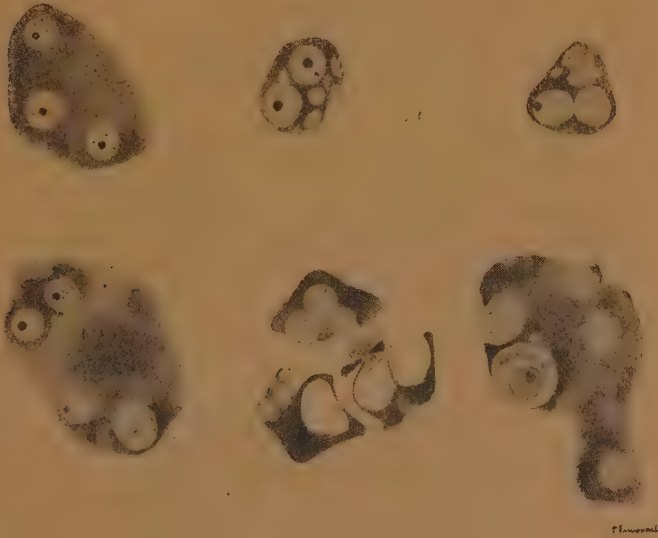


FIG. 3. — Lésions cellulaires du pancréas à la suite de ligatures vasculaires du système porte.

Immersion 1/18 ocul. 2 Stiasnie.

1. Segment d'un acinus normal.
2. Hyperplasie des noyaux et disparition des caryosomes ; persistance du nucléole et vacuolisation du cytoplasme.
3. Le nucléole s'extériorise et disparaît.
- 4, 5 6. Aspects divers de la vacuolisation cytoplasmique et nucléaire.

Atrophie granuleuse. — Cette lésion se rencontre au début avec une grande fréquence : l'acinus se fragmente à sa base et prend un aspect dentelé ; les cellules qui le constituent se rétractent et tendent à s'atrophier. En même temps, le cytoplasme fixe fortement les colorants acides ; le noyau se con-

dense et devient basophile ; en certains points il paraît en pycnose.

D'autres fois, la *dégénérescence graisseuse* prédomine : le protoplasme est criblé de vacuoles, mais rarement celles-ci se fusionnent en une grosse vésicule arrondie, autour de laquelle s'étalent le cytoplasme et le noyau, et nous ne retrouvons pas au niveau du pancréas la vacuolisation complète que l'on observe dans les cellules hépatiques.

Quant à la *tuméfaction trouble*, elle semble très rare au cours de la cirrhose, de même la nécrose complète du parenchyme, que complique la stéatose.

Les *noyaux participent à la dégénérescence du cytoplasme*, bien que leurs altérations soient beaucoup moins intenses. La condensation basophile, la pycnose coexistent d'ordinaire avec la dégénérescence acidophile de la cellule ; inversement, la dégénérescence granulo-graisseuse s'accompagne de vacuolisation nucléaire. Le noyau est augmenté de volume ; il a doublé ses dimensions normales ; seulement, une grosse vésicule entoure son nucléole et le refoule à la périphérie de la membrane nucléaire ; les caryosomes ont entièrement disparu. Un degré en plus et le nucléole dégénère à son tour ; il devient acidophile, se porte au voisinage de la membrane nucléaire et tend à s'effacer. Dans une dernière phase, une grosse vacuole, dernier vestige du noyau, occupe le centre de la cellule dégénérée.

Cependant, ces diverses variétés de dégénérescences cellulaires ne sont pas en rapport avec le degré de la sclérose : une sclérose au début peut s'accompagner d'une forte fragmentation des acini et d'une vacuolisation prononcée du noyau ; au contraire, une sclérose adulte, fibreuse, encercle des éléments glandulaires qui sont très rares, mais néanmoins normaux. Certains même sont hyperplasiés et l'on observe ici la modification que M. Klippel a dénommée : l'*évolution acineuse hypertrophique*. Nous l'avons constatée sur un pancréas expérimental envahi par le tissu scléro-adipeux, et nous avons

comparé ses caractères à l'aspect des acini de plusieurs pancréas alcooliques : les cellules épithéliales ont acquis une netteté remarquable, leur augmentation de volume porte sur le cytoplasme et sur le noyau ; tous deux se colorent d'une façon intense par l'hématoxyline-éosine.

Fait important, les acini qui présentent les caractères de



FIG. 4. — Le pancréas dans la cirrhose veineuse. Obj. 6, ocul. 2 Stiasnie.

Sclérose adulte d'origine périvasculaire. Fragmentation considérable des acini (sclérose inter et intra acineuse). Hyperplasie de certains éléments au sein de la nappe conjonctive.

l'hypertrophie sont adjacents à des travées scléreuses. Il est curieux d'observer cette double évolution, interstitielle et parenchymateuse, et nous en verrons tout l'intérêt en étudiant l'histogénèse des pancréatites. Sans vouloir établir une véritable équation morbide, nous dirons dès maintenant que souvent les dégénérescences marchent de pair avec une cirrhose jeune et peu accusée, qu'on les retrouve dans les scléroses intenses, mais que ces dernières peuvent être associées

à une véritable hypertrophie cellulaire. L'étude comparée du foie cirrhotique nous montrera l'identité de ces processus au niveau des deux glandes digestives.

III. Lésions des îlots de Langerhans. — On connaît le rôle considérable que les travaux de Dieckoff, Opie, Thoinot et Delamare attribuent à la dégénérescence des îlots de Langerhans dans la pathogénie du diabète. Cette dégénérescence existe-t-elle dans les cirrhoses veineuses sans glycosurie ? Les observations de Klippel et Lefas ne traduisent que des altérations langerhansiennes peu accusées : « Les îlots de Langerhans paraissent résister davantage que les acini glandulaires proprement dits à la sclérose. Cependant (observations III et VII), ils peuvent présenter un certain degré d'élargissement de leurs trabécules. Quant à leur nombre, il est variable ; ils sont tantôt bien nets, tantôt peu distincts du parenchyme glandulaire. » Steinhaus conclut à l'intégrité des îlots, il la vérifie 2 fois sur 12 pancréas examinés.

D'Amato est moins affirmatif : « Les îlots de Langerhans participaient au processus morbide ; leurs altérations n'étaient pas très profondes : la plus fréquente consistait dans l'élargissement des filières épithéliales. Quelquefois, la dilatation était telle que peu d'éléments cellulaires demeuraient dans l'îlot. Certains étaient le siège d'une inflammation aiguë ou étaient entourés d'un tissu connectif très épais. »

Les modifications portent encore sur les éléments cellulaires ; Carnot et Amet ont étudié les lésions des îlots de Langerhans en dehors du diabète, et ils ont remarqué leur hypertrophie fréquente dans la cirrhose hépatique. Ils la comparent à l'hypertrophie splénique que l'on observe en pareil cas. Par contre, dans une observation de cirrhose alcoolique à marche aiguë, ces auteurs ont mentionné la dégénérescence graisseuse particulièrement élective des îlots de Langerhans ; il en fut de même dans un cas d'asystolie où la dégénérescence graisseuse était à la fois

acinique et langerhansienne. « Dans la plupart des faits, concluent Carnot et Amet, les lésions des îlots sont de même ordre que les lésions hépatiques, alors que les altérations des acini marchent de pair avec celles des voies biliaires. »

Sans vouloir attribuer une signification à la nécrose et aux dégénérescences diverses dont l'îlot peut être le siège, nous reconnaissons sur nos coupes les lésions congestives et la sclérose langerhansienne, qui sont fréquentes au cours des cirrhoses veineuses. La riche vascularisation des îlots se manifeste alors par des amas de globules rouges qui compriment et fragmentent les travées cellulaires : ainsi s'expliquent leur aspect en dentelle, leurs dégénérescences, la diminution numérique de leurs éléments. Souvent encore, le trajet des parois capillaires est nettement dessiné par l'épaississement des fibrilles conjonctives. Quelquefois même, de véritables nodules fibreux occupent le centre de l'îlot; enfin, une réaction inflammatoire de date récente peut se surajouter à la sclérose ancienne. Comme on le voit, nous sommes loin de l'opinion de Steinhaus; l'intégrité des îlots de Langerhans n'est point la règle dans les cirrhoses veineuses.

En résumé, le pancréas de la cirrhose veineuse trouve ses caractères essentiels dans la *capillarite* et la *topographie inter- et intra-acineuse du tissu conjonctif néoformé*. Par la capillarite, s'explique la fréquence des lésions langerhansiennes.

Les altérations des canaux excréteurs et des gros vaisseaux peuvent coexister : ces dernières prédominent, et nous retiendrons la valeur de ces divers éléments, en interprétant l'histogénèse et la pathogénie de la sclérose.

OBSERVATIONS DE CIRRHOSIS VEINEUSES

Obs. I. — Griff... Cirrhose de Laënnec. 42 ans. Cuisinière. Éthylisme, ascite, circulation collatérale. Grosse rate, foie atrophie.

AUTOPSIE. — Foie : 1.150 grammes, aspect clouté, sillonné de travées conjonctives. Les îlots de parenchyme ont une teinte jaunâtre.

La rate pèse 350 grammes. Sa consistance est très ferme.

Le pancréas est augmenté de volume (125 grammes). Il est très dur, d'une consistance lardacée uniforme, de coloration gris clair.

Ses lobules sont noyés dans un tissu conjonctif hyperplasié.

Examen histologique. — Foie : Cirrhose annulaire, biveineuse, formant de larges îlots au niveau de l'espace porte. Néo-canalicules et poussée embryonnaire de date récente. Forte dégénérescence graisseuse, qui contraste en plusieurs points avec l'hyperplasie du cytoplasme et des noyaux.

Pancréas : Forte réaction embryonnaire dans l'intervalle des acini et même au centre de leur cavité. De nombreuses cellules rondes et fusiformes suivent les vaisseaux capillaires et se retrouvent dans l'épaisseur des veines non congestionnées.

Les canaux excréteurs ne semblent pas modifiés. Le tissu interstitiel renferme des cellules adipeuses, dont plusieurs ont une collerette rose et anhiste.

Les acini ont une coloration neutrophile, mais leurs noyaux basophiles sont très condensés.

Les îlots de Langerhans sont nécrosés, des cellules rondes inflammatoires tranchent sur leur fond pâle et sans détails.

Réaction embryonnaire intralobulaire, péri et intra-acineuse.

Obs. II. — Guil... Cirrhose de Laënnec. Charretier, 52 ans. Ascite, 15 litres, subictère, foie diminué de volume, rate non percutable, urobiline, indican.

Fonctions pancréatiques. — Épreuve de Cammidge : négative.

Épreuve de l'adrénaline : négative :

Chimisme fécal : stéarrhée.

Graisses absorbées.	63 p. 100
— éliminées.	35 p. 100

Hypostéatolyse :

Graisses neutres.	76 p. 100
Acides gras.	13 p. 100
Savons.	11 p. 100

AUTOPSIE. — Foie : 1.300 grammes, clouté, scléreux, jaunâtre.

Pancréas : 115 grammes, graisseux, très dur à la coupe, congestionné.

Examen histologique. — Foie : Sclérose adulte, biveineuse, annulaire. Pas de réaction embryonnaire. Hyperplasie cellulaire. Pas de stéatose.

Pancréas : Congestion des veines et léger épaissement scléreux de leurs parois. Artères également sclérosées.

La sclérose est péri-vasculaire, suit les capillaires et pénètre dans l'intervalle des acini. Pas de lésions canaliculaires.

Au milieu du tissu conjonctif adulte et fortement épaissi, les acini semblent peu altérés. Hypertrophie de plusieurs éléments.

Les îlots de Langerhans très condensés. Leur nombre est diminué.

Obs. III. — Beh..., 45¹/₂ ans. Cirrhose veineuse hypertrophique. Éthylisme. Début par des crises douloureuses, dont les caractères rappellent l'ulcère de l'estomac. Puis ascite, gros foie, rate percutable. Mort : congestion pulmonaire.

AUTOPSIE. — Foie : 1.760 grammes, scléro-gras, jaunâtre.

Pancréas : 125 grammes, entouré d'une couche adipeuse très prononcée.

Examen histologique. — Foie : Cirrhose péri-portale. Veines portes dilatées avec endophlébite. Veines sus-hépatiques petites et peu visibles. Mais surtout infiltration embryonnaire.

Forte stéatose. Cellules hyperplasiées. Noyaux volumineux, vacuolaires.

Pancréas : Congestion veineuse. La sclérose des vaisseaux est très prononcée. La paroi des canaux est également épaissie, leur épithélium proliféré. On remarque l'épaississement des travées inter et intra-acineuses avec réaction de cellules fusiformes, suivant les vaisseaux capillaires.

Les acini sont bien conservés. Ilots de Langerhans volumineux mais raréfiés. Leurs cellules sont très condensées ; ils renferment de gros nodules fibreux, parallèles à la direction des vaisseaux capillaires.

Obs. IV. — Bog..., 38 ans, blanchisseuse. Cirrhose de Laënnec et polynévrite alcoolique. Morte de congestion pulmonaire.

AUTOPSIE. — Foie : 1.250 grammes, fortement granuleux, gris jaunâtre, légèrement muscade. Vésicule biliaire distendue. Dur à la coupe, sillonné de travées fibreuses, grosses veines béantes remplies de sang.

Pancréas : 100 grammes, congestionné, œdémateux, très résistant au couteau.

Examen histologique : Foie. — Cirrhose biveineuse et multilobulaire, forte stéatose.

Pancréas : Congestion des veines et des vaisseaux capillaires, œdème très prononcé. La sclérose se présente sous la forme de gros placards fibreux. Sur le fond rosé du tissu conjonctif, les acini apparaissent comme de rares nodules violacés.

Sclérose adulte. Ilots de Langerhans putréfiés.

Obs. V. — Bouil... Cirrhose mixte. Femme de 52 ans. Antécédents alcooliques. Ventre très distendu par l'ascite. Circulation collatérale. Ictère très prononcé. Foie non perceptible.

Fonctions hépatiques. — Épreuve de la glycosurie alimentaire : ingestion de 200 grammes de sirop de sucre à 6 heures. Deux heures plus tard, glycosurie : 50 grammes par litre.

Urée : 9 gr. 40 par litre. Urobilinurie.

Épreuve du bleu de méthylène : Élimination au bout d'une heure, persiste 48 heures.

Fonctions pancréatiques. — Épreuve de Cammidge : négative.

Épreuve de l'adrénaline : négative.

Épreuve de Schmidt : positive (les noyaux des fibres musculaires ne sont pas digérés).

Analyse des graisses :

Stéarrhée très légère, élimination 15 p. 100, normalement 5 p. 100.

Hypostéatolyse, graisses neutres 60 p. 100.

AUTOPSIE. — Foie : 1.500 grammes. Non granuleux, congestionné. dur à la coupe.

Pancréas : 130 grammes, diffusent, en partie putréfié.

Examen histologique. — Foie : Cirrhose biveineuse type Laënnec, mais forte réaction embryonnaire qui paraît de date récente.

Pancréas : Éléments parenchymateux nécrosés.

La sclérose est très accusée, elle est péri-vasculaire.

Obs. VI. — Par... : Charretier, 58 ans. Cirrhose de Laënnec. Éthylisme. Ascite, subictère, grosse rate, urobilinurie.

Fonctions pancréatiques. — Épreuve de Cammidge : négative.

Épreuve de Schmidt : positive.

Épreuve des perles : positive.

Épreuve de l'adrénaline : négative.

Examen histologique. — Foie : Cirrhose biveineuse, multilobulaire. Endophlébite portale et sus-hépatique. Réaction inflammatoire récente. Infiltration périportale. Pas de stéatose. Hyperplasie cellulaire.

Pancréas : Pas d'épaississement scléreux des canalicules, travées conjonctives ondulées, périvasculaires et intralobulaires. Putréfaction du parenchyme.

Obs. VII. — Labet... 56 ans. Cirrhose veineuse hypertrophique. Gros foie (22 cm. sur la ligne mamelonnaire). Subictère léger, pas d'ascite, mais forte circulation collatérale. Hémorroïdes. Grosse rate. Urobiline.

AUTOPSIE. — Foie : 2.500 grammes. Scléro-gras, jaunâtre.

Pancréas : 200 grammes. Scléro-lipomateux, non congestionné.

Examen histologique. — Foie : Hépatite périportale. Tissu conjonctif adulte mais, en outre, inflammation récente : cellules embryonnaires. Forte stéatose des cellules hépatiques, marquée surtout au centre du lobule.

Pancréas : Sclérose très accusée; point de départ périvasculaire. De larges bandes de tissu conjonctif adulte traversent le lobule et sont reliées par des travées plus minces. Cependant la cirrhose est toujours prononcée à la périphérie de l'acinus et parfois même le fragmente. Ilots de Langerhans bien conservés et sclérosés.

En résumé : sclérose intra-lobulaire, intra et péri-acineuse.

Obs. VIII. — Trav..., 58 ans. Cirrhose de Laënnec.

Examen histologique. — Foie : Cirrhose biveineuse multi et périlobulaire. Poussée embryonnaire récente. Forte stéatose.

Pancréas : Congestion veineuse, peu de tissu conjonctif adulte. Surtout réaction interstitielle suivant les vaisseaux capillaires : nombreuses cellules embryonnaires et fusiformes pénétrant l'acinus.

Obs. IX. — Cirrhose éthylique et tuberculeuse. Cuisinière, 50 ans. Ascite. Gros foie douloureux. Subictère. Urobiline. Température : 39°. Râles sous-crépitaux dans toute l'étendue des deux poumons. Meurt le jour même de son entrée à l'Hôtel-Dieu.

AUTOPSIE. — Tuberculose pulmonaire : Granulations multiples, tubercules caséux aux deux sommets.

Foie : 1.500 grammes. Scléro-gras, marbré de taches violacées; aspect muscade.

Pancréas : Congestionné, très dur à la coupe. Poids : 120 grammes.

Examen histologique. — Foie : Sclérose fibrillaire de l'espace porte, avec forte infiltration de cellules embryonnaires. Congestion des veines et des capillaires du lobule. Dégénérescence granulo-graisseuse du cytoplasme et des noyaux.

Pancréas : Est intéressant par la distribution de la sclérose et de la congestion vasculaire : les veines et les capillaires sont remplis de globules rouges et cette congestion est particulièrement intense dans la paroi des canaux excréteurs. Or, les cellules fusiformes et les fibres adultes suivent exactement le trajet des globules rouges; les acini sont entourés et fragmentés par le tissu conjonctif, la sclérose est nettement intra-lobulaire, péri et intra-acineuse. Les acini sont hyperplasiés. La sclérose des canaux excréteurs semble prédominer autour des capillaires que renferme leur paroi.

Les îlots de Langerhans sont envahis par la néoformation conjonctive; leurs noyaux ont en partie disparu.

Obs. X. — Blet... Cirrhose veineuse. Chauffeur. Éthylique, 45 ans. Tenon.

Ascite ponctionnée à trois reprises (10 litres en moyenne). Foie de dimensions normales. Grosse rate, subictère, urobilinurie.

Fonctions hépatiques. — Glycosurie alimentaire positive : 60 grammes de sucre par litre, trois heures après l'ingestion de 200 grammes de sirop de sucre. Urée : 8 grammes en 24 heures.

Fonctions pancréatiques. — Epreuve de l'amylase fécale : réduction de la liqueur de Fehling avec quinze divisions de la burette de Mohr. (Epreuve-témoin : 8 divisions.)

Chimisme fécal : stéarrhée.

Graisses éliminées.	30 p. 100
Normalement	5 p. 100

AUTOPSIE. — Foie : 1.300 grammes. Légèrement granuleux, jaunâtre, crie à la coupe.

Pancréas : 100 grammes. Congestionné et fortement scléreux.

Examen histologique. — Foie : Sclérose de l'espace porte. Les vaisseaux et les canaux biliaires sont entourés de cellules lympho-conjonctives, qui présentent une distribution pénicillée à la périphérie du lobule et le pénètrent en aiguilles. Peu de sclérose intralobulaire et sus-hépatique. Stéatose.

Pancréas : Fort épaissement conjonctif des tuniques vasculaires

et de la paroi des canaux dont l'épithélium est desquamé. Congestion veineuse. La sclérose est encore représentée par les cellules distribuées dans l'intervalle des acini. Ces derniers sont fragmentés, mais bien conservés. Réaction des cellules centro-acineuses. Sclérose langerhansienne.

Obs. XI. — Rayn... Hépatite éthylique et tuberculeuse. Blanchisseuse, 35 ans.

Symptômes d'ictère grave : subdélire, épistaxis, léger subictère, urobilinurie, associés à l'ascite (8 litres) et à l'hypertrophie douloureuse du foie. Infiltration du sommet droit. Température : 38°.

AUTOPSIE. — Foie congestionné, grasseux : 1.500 grammes.

Pancréas entouré de tissu lipomateux.

Examen histologique. — Foie : Stéatose et sclérose. Espace porte infiltré de cellules embryonnaires et de fibrilles diffusant en étoile. Néo-canalicules. Quelques cellules géantes. Forte dégénérescence grasseuse du lobule.

Pancréas : bien conservé. Les capillaires inter-acineux sont envahis par les cellules fusiformes embryonnaires. Cette même infiltration se retrouve dans les îlots de Langerhans.

L'épithélium des canaux excréteurs est desquamé.

On remarque encore la réaction des cellules acineuses et leurs formes de transition avec l'îlot de Langerhans. Certains îlots ont subi la dégénérescence hyaline.

Obs. XII. — Lel... Hépatite éthylique et tuberculeuse. — Subictère ascite moyenne, gros foie douloureux, urobilinurie. — Infiltration des deux poudons. — Température : 38°. — Évolution : trois mois.

Examen histologique. — Foie : L'espace porte est le siège d'une forte sclérose avec fibrilles ondulées et cellules fusiformes. En outre, infiltration de cellules rondes, que l'on retrouve à l'intérieur du lobule. Néo-canalicules : Stéatose très prononcée.

Pancréas : Fort épaissement conjonctif des canaux excréteurs et prolifération très marquée de leur épithélium. Leur paroi est envahie par des cellules rondes ou fusiformes. On remarque également un grand nombre de néo-canalicules, limités par deux lames de fibres collagènes.

La sclérose rayonne autour des canaux excréteurs, mais elle n'est pas seulement périlobulaire, elle pénètre encore le lobule, suit les capillaires, encercle complètement les acini, qui sont, en plusieurs points, fragmentés. Cette sclérose est formée de fibres adultes avec poussée inflammatoire surajoutée (cellules rondes). Pas de congestion veineuse. Les îlots de Langerhans sont entourés et pénétrés par le tissu conjonctif ; leurs cellules ont en partie disparu. Notons encore l'hyperplasie des acini.

Obs. XIII. — Observation rapportée au chapitre de l'ictère chronique. Première phase : troubles digestifs de la cirrhose alcoolique

deuxième phase : ictère par rétention évoluant en quelques jours avec les signes de l'ictère grave.

AUTOPSIE. — Foie : Cirrhose veineuse hypertrophique. Sclérogas. 1.800 grammes. Voies biliaires très distendues : la vésicule renferme 150 grammes d'une bile noirâtre. Le cholédoque atteint le volume du petit doigt. La tête du pancréas est hypertrophiée et fortement indurée. Un véritable anneau fibreux enserre le cholédoque. Un stylet pénètre difficilement jusqu'à l'ampoule de Vater et perçoit un léger obstacle périphérique.

Pancréas : 150 grammes. — Très dur à la coupe, congestionné.

Examen histologique. — Foie : Cirrhose biveineuse, multilobulaire. Nodules inflammatoires au centre de l'espace porte. Poussée d'angiocholite récente. Dégénérescence granulo-graisseuse périlobulaire. Congestion des travées.

Pancréas : Très bien conservé. Fortement congestionné. Trajet parallèle des globules rouges et des cellules fusiformes suivant les capillaires. Sclérose périveineuse, péri-artérielle. Canaux excréteurs indemnes.

Acini hyperplasiés. Ilots de Langerhans très volumineux, très nombreux, envahis par les cellules conjonctives jeunes suivant les capillaires.

En résumé : *pancréatite congestive à cellules fusiformes. Évolution subaiguë ayant favorisé la rétention biliaire et l'apparition d'une angiocholite terminale.*

CHAPITRE II

LE PANCRÉAS DANS L'ASYSTOLIE HÉPATIQUE

Dans un cas d'asystolie, relaté par M. Klippel, le pancréas parut augmenté de volume et de poids. Il était de teinte rouge foncé et dur au toucher. Au microscope, les acini semblaient bien conservés, sans dégénérescence cellulaire notable, mais il existait une congestion vasculaire intense et un léger degré de sclérose péri-lobulaire. Par analogie avec les lésions correspondantes des autres viscères dans l'asystolie, M. Klippel proposa la dénomination de *pancréas cardiaque*.

Nous avons étudié les altérations du pancréas chez huit malades morts d'asystolie, et l'examen de nos coupes histologiques nous permet de les répartir en deux groupes :

I. — Le *pancréas cardiaque proprement dit* est relativement rare. Il s'observe chez les sujets indemnes d'intoxications antérieures, toute cause générale, susceptible de produire la sclérose des artères et du tissu interstitiel, modifiant l'aspect des lésions qui relèvent directement de la stase circulatoire.

Ces lésions consistent essentiellement en la congestion des veines et des capillaires. Un œdème, reconnu à la teinte violacée des travées fibrineuses, rayonne à la périphérie des vaisseaux et pénètre dans l'intervalle des lobules et des acini.

Mais parfois une réaction inflammatoire se surajoute à la congestion vasculaire : des cellules rondes, des cellules fusiformes se disposent le long des capillaires, contribuant ainsi

à dissocier les éléments du lobule. Nous en trouvons un exemple des plus nets sur le pancréas d'un sujet de 19 ans, qui présentait un rétrécissement mitral congénital.

A une phase plus accusée, se manifeste la sclérose de la glande, et l'hyperplasie conjonctive se traduit suivant la variété intra-lobulaire et intra-acineuse, marquant ainsi l'analogie avec la pancréatite scléreuse que l'on observe dans la cirrhose alcoolique du foie. Cependant, la forme conjonctive du pancréas cardiaque ne doit pas être admise sans conteste. Son étude soulève un point pathogénique qui n'est pas encore élucidé et, en pareil cas, la constatation d'une cirrhose légère de l'espace porto-biliaire, la réaction fibreuse que l'on note au niveau du rein ne permettent point toujours d'attribuer à la stase circulatoire les lésions conjonctives dont le pancréas est le siège.

II. — Lorsque la sclérose diffuse s'est développée en différents organes, le foie, les reins, le myocarde par exemple, *le pancréas cardiaque relève avant tout de l'artério-sclérose*. Les malades emphysémateux, albuminuriques, sont au premier chef des cardio-scléreux, et ne présentent que tardivement une dilatation fonctionnelle du cœur droit ; le foie muscade apparaît à la phase ultime de la maladie et, en définitive, la stase circulatoire du système porte ne constitue au niveau du pancréas qu'une lésion secondaire.

Cette variété artério-scléreuse du pancréas cardiaque est, sans contredit, la plus fréquente. La cirrhose, intra-lobulaire, forme en plein lobule de larges plaques fibreuses, renfermant des capillaires dilatés. Quelques tractus de la nappe conjonctive entourent les îlots de Langerhans, et même de véritables nodules fibreux indiquent au centre de ces éléments le trajet des vaisseaux capillaires. Les travées adultes dissèquent les lobules et fragmentent les acini. Nous retrouvons ici les dégénérescences cellulaires, comme les réactions hyperplasiques que nous avons signalées dans la cirrhose veineuse.

Par les altérations concomitantes du foie, qui est congestionné et surtout sclérosé, le pancréas se rapproche, dans cette forme, du pancréas alcoolique.

Il n'en existe pas moins un pancréas cardiaque, défini anatomiquement par la congestion intense et quelquefois par une infection secondaire, superposées l'une et l'autre au trajet des vaisseaux capillaires. Cette variété évolue de pair avec le foie muscade; elle est bien distincte des lésions diffuses que provoque l'athérome.

Observation I. — Hem... Rétrécissement mitral congénital. Mort à 49 ans. Asystolie hépatique. L'observation clinique de ce malade, qui présentait plusieurs malformations congénitales (hémimélie, malformations dentaires, palatine), a été publiée par M. Klippel. Nous mentionnons ici l'état du foie et du pancréas.

AUTOPSIE. — Foie muscade et légèrement gras, 1.600 grammes.

Pancréas : Congestionné, œdémateux. Pèse 120 grammes.

Examen histologique. — Foie : Congestion très prononcée de la zone centro-lobulaire. A ce niveau, les travées hépatiques ont entièrement disparu et l'on observe une nappe de globules rouges qui occupent les deux tiers du lobule. Infiltration pigmentaire.

La zone périportale est légèrement stéatosée. L'espace porte traduit une faible réaction scléreuse, avec canalicules et infiltration légère de cellules embryonnaires.

Pancréas : Congestion veineuse et œdème interstitiel reconnu à la coloration violette des travées fibrineuses. Ces travées suivent les vaisseaux capillaires, pénètrent les lobules et segmentent les acini. Mais une réaction inflammatoire se surajoute à l'œdème. Des cellules fusiformes se disposent à la périphérie comme au centre de l'acinus. Celui-ci est hyperplasié et l'on observe de nombreuses formes de transition entre l'acinus et l'îlot de Langerhans. Au niveau de ce dernier, les noyaux très distincts sont de taille inégale.

Obs. II. — 13. Tumeur du bulbe. Homme de 35 ans (observation publiée à la Société de neurologie). Mort par asphyxie, en dix minutes.

AUTOPSIE. — Tous les organes abdominaux sont gorgés de sang. Le foie est violacé. Le pancréas très vascularisé.

Examen histologique. — Foie : Congestion massive, occupant tout le centre du lobule. Stéatose péri-portale, forte sclérose périlobulaire (le malade était éthylique).

Pancréas : Congestion des veines et des capillaires. Sclérose adulte, périvasculaire, envahissant le lobule et entourant les acini, L'intérêt de cette observation réside dans la distribution parallèle des globules rouges et de la sclérose ancienne.

Obs. III. — 14. Mil... Femme de 45 ans. Morte asystolique. Antécédents rhumatismaux, insuffisance mitrale, quatrième crise d'asystolie depuis trois ans. OEdèmes, gros foie douloureux.

A signaler : les troubles dyspeptiques très accusés, anorexie, vomissements, alternatives de diarrhée et de constipation.

AUTOPSIE. — Foie : Poids : 1.600 grammes. Scléro-gras, tacheté de marbrures violacées. Pancréas tuméfié, dur à la coupe.

Examen histologique. — Foie : Forte congestion centro-lobulaire. Dégénérescence granulo-graisseuse. Légère sclérose péri-portale.

Pancréas : Forte sclérose inter et intra-acineuse suivant les vaisseaux capillaires. Cellules adultes et fusiformes. Congestion légère; sclérose péri-vasculaire.

Les acini sont fortement basophiles. Les îlots de Langerhans, dégénérés et peu visibles, sont congestionnés.

Obs. IV. — Larr... Asystolie, insuffisance mitrale. Plusieurs crises à l'occasion de bronchites. Foie douloureux, œdèmes, albuminurie. Congestion pulmonaire.

AUTOPSIE. — Foie muscade : 1.600 grammes. Pancréas très vascularisé, œdémateux, dur à la coupe.

Examen histologique. — Foie : Forte hémorragie centro-lobulaire et dislocation complète des travées hépatiques. Faible dégénérescence granulo-graisseuse. Hépatite embryonnaire périportale peu prononcée.

Pancréas : Congestion des veines et des capillaires. Sclérose vasculaire. Le tissu conjonctif adulte est très abondant. Il pénètre le lobule et forme de véritables nodules fibreux. Beau type de sclérose intra-acineuse.

Les îlots de Langerhans, bien conservés, sont envahis par le tissu scléreux.

Obs. V. — Ann. K... Asystolie. Artério-scléreux, 66 ans. Albuminurie. Hypertrophie cardiaque. Meurt d'asystolie.

Examen histologique. — Foie : Congestion très accusée des veines, sus-hépatiques. Les capillaires du lobule sont également remplis de globules rouges. Faible stéatose. Forte sclérose de l'espace porte.

Pancréas : Sclérose vasculaire des plus nettes, mais aussi forte distension des capillaires inter-acineux par l'œdème. Des cellules fusiformes et des fibres adultes entourent et fragmentent la base des cellules. Acini en réaction hyperplasique. — Îlots de Langerhans très volumineux, noyaux basophiles très condensés.

Obs. VI. — Ler... 35 ans. Rétrécissement mitral et hémiplégie droite par embolie. Antécédents rhumatismaux. Meurt asystolique.

Examen histologique. — Foie : Hémorragie centro-lobulaire, stéatose. Absence de réaction scléreuse ou embryonnaire au niveau de l'espace porte.

Pancréas : Congestion veineuse et capillaire. Faible sclérose des vaisseaux.

Obs. VII. — Mag... Asystolie secondaire à l'emphysème. 56 ans. Albuminurie. Gros foie douloureux, ascite, subictère.

Examen histologique. — Foie : Espace porte légèrement sclérosé. Faible infiltration de cellules rondes. On remarque surtout la congestion centro-lobulaire et la dislocation des travées hépatiques par les amas de globules rouges.

Pancréas : Fortement sclérosé. Le tissu fibreux envahit la paroi des vaisseaux et des canaux excréteurs. De larges travées occupent le centre des lobules.

Les acini sont en hyperplasie, mais leurs cellules sont fragmentées par la cirrhose inter et intra-acineuse.

Les noyaux des îlots de Langerhans paraissent très condensés.

Obs. VIII. — Can... 58 ans. Emphysème pulmonaire. Bronchites répétées. Dilatation secondaire du cœur droit.

Examen histologique. — Foie : Fortes hémorragies centro-lobulaires ; dislocation complète des travées hépatiques suivant le type habituel. Peu de sclérose au niveau de l'espace porte. Absence de réaction inflammatoire récente.

Pancréas : Congestion veineuse, œdème interstitiel, mais surtout sclérose entourant les vaisseaux et suivant le trajet des capillaires. Pancréatite interstitielle intra-acineuse. Les îlots de Langerhans, bien conservés, sont également sclérosés.

CHAPITRE III

LE PANCRÉAS DANS LA LITHIASÉ BILIAIRE

L'étude des lésions inflammatoires du pancréas au cours de la lithiasé biliaire trouve son historique dans les travaux de Riedel, Koerte, Opie, Mayo-Robson. L'article de Quénu et Duval, la thèse de Desjardins nous ont fait connaître les différentes variétés de pancréatites que l'on peut alors observer : nous réservons ce chapitre à la plus fréquente d'entre elles, à la forme chronique, la pancréatite scléreuse. Les pancréatites aiguës et, en particulier, la variété hémorragique, feront l'objet d'une description spéciale lorsque nous discuterons, dans un chapitre d'ensemble, les connexions du foie et de la pancréatite hémorragique.

Dans la lithiasé biliaire, *la sclérose du pancréas prédomine quelquefois au niveau de la tête de la glande*. Les premières observations de Riedel ont bien montré ce caractère « dans certains cas perceptible en clinique ». A l'autopsie, l'organe présente un aspect bosselé, irrégulier, comparable à celui d'un sac, de billes, et sa forme, déjà modifiée du fait de la sclérose, traduit encore l'hyperplasie compensatrice des lobules adjacents, relativement indemnes. Dans l'intervalle des noyaux indurés, le reste de la glande est d'une consistance moins résistante, mais cependant plus ferme qu'à l'état normal.

A un stade plus avancé, le pancréas s'atrophie et parfois même il ne persiste qu'un simple cordon, sillonné de bosse-

lures inégales et très dures. Tels sont les aspects relativement rares que revêt la pancréatite chirurgicale, celle dont l'induration comprime les voies biliaires principales, réalisant à elle seule tout le tableau clinique : l'ictère par rétention.

Ces altérations sont loin d'être la règle et, si la sclérose accompagne la cholélithiasé dans 80 p. 100 des cas (Mayo-Robson), elle ne comprime point nécessairement le canal cholédoque : la glande peut conserver sa forme habituelle ou subir dans son ensemble une hypertrophie massive, mais le tissu conjonctif ne constitue, somme toute, qu'une lésion surajoutée, capable tout au plus d'interpréter l'amaigrissement ou les troubles sécrétoires, insuffisante pour déterminer l'ictère et a fortiori la tumeur.

Lésions interstitielles. — L'étude histologique du tissu scléreux va nous permettre de préciser sa répartition.

A l'inverse de la pancréatite alcoolique, la *cirrhose interlobulaire* semble très fréquente dans la lithiasé biliaire. Le tissu conjonctif rayonne autour des canaux excréteurs de la glande et pénètre dans l'intervalle de ses lobules. Les voies excrétrices, souvent dilatées, sont entourées d'une couche épaisse de tissu fibreux ; on remarque une infiltration abondante de leucocytes et, dans la lumière des canaux, un épithélium proliféré, en général desquamé. Notons encore que les parois scléreuses sont parfois creusées de lacunes vasculaires très congestionnées et que leur trame est formée d'un grand nombre de fibres élastiques.

Cependant, la variété interlobulaire n'a pas toute l'importance que les travaux d'Opie et de Mayo-Robson lui ont attribuée. *Le tissu conjonctif se développe souvent autour des gros vaisseaux artériels ou veineux ; il suit parfois les capillaires* et pénètre dans l'intervalle des acini. La sclérose revêt ainsi le type intra-lobulaire et péri-acineux, dont nous avons montré les caractères au cours de la cirrhose veineuse. Il nous semble plus exact de dire : la distribution du tissu conjonctif est diffuse ; les travées fibreuses entourent, pénètrent,

dissocient le lobule, et les *deux variétés inter et intra-lobulaires* sont *fréquemment associées*.

Il existe néanmoins de notables différences entre la pancréatite biliaire et la sclérose du pancréas alcoolique. Dans la première, la cirrhose des canaux excréteurs est beaucoup plus accusée, le tissu conjonctif paraît plus jeune, ses fibres



FIG. 5. — Obj. 6, ocul. 0, Stiassnie. Pancréas lithiasique.

L'hyperplasie conjonctive, dont le centre est formé par les canaux dilatés excréteurs, présente une distribution non seulement interlobulaire, mais encore intra-lobulaire et interacineuse.

adultes sont peu nombreuses, tandis que les cellules fusiformes prédominent, et que l'on retrouve de nombreux leucocytes dans les parois canaliculaires. A la cirrhose veineuse, au contraire, appartient la pancréatite adulte, celle dont les fibres, imprégnées par les colorants acides, forment de larges travées rosées, très pauvres en noyaux. Toutefois, sclérose jeune et sclérose adulte s'accompagnent l'une et l'autre de congestion vasculaire et, dans les deux cas, leurs éléments se distribuent le long des vaisseaux capillaires, distendus par

les globules rouges. Les coupes que nous avons examinées nous en fournissent plusieurs exemples.

Observation I. — Mon... Kl., 50 ans. Calculs du cholédoque.

Trois crises antérieures de coliques hépatiques; la dernière, suivie d'ictère chronique par rétention, remonte à trois mois.

Douleurs épigastriques, irradiées entre les épaules, pas de vomissements.

Matières décolorées. Stéarrhée :

Élimination des graisses	20 p. 100
Normalement	5 p. 100

Le foie est de dimensions normales, la vésicule non perceptible. Urobiline. Amaigrissement : 8 kilogrammes.

Température : 38°,5. Oscillations vespérales.

Mort huit jours après l'entrée à l'hôpital.

AUTOPSIE. — Vésicule rétractée, cholédoque en partie perméable, non dilaté. Au niveau de la tête du pancréas, il renferme de petits calculs.

Le pancréas scléreux ne paraît point comprimer les voies biliaires.

Foie verdâtre, 1.600 grammes. La pression fait sourdre du pus.

Examen histologique. — Foie : Angiocholite; petits abcès au niveau de l'espace porte. Les polynucléaires et les cellules rondes envahissent les capillaires du lobule congestionné. Dislocation des travées hépatiques. Forte dégénérescence granulo-graisseuse de la zone centro-lobulaire.

Pancréas : La sclérose des canaux excréteurs est manifeste; leurs parois ont doublé de volume. Elles sont encore le siège d'une infiltration de cellules embryonnaires.

Congestion des veines et des capillaires. Sclérose inter et intra-acineuse très prononcée. Des fibres conjonctives adultes la constituent.

Obs. II. — Mil... 9.45 ans. Menuisier. Lithiases biliaire et pancréatique.

Depuis trois ans, crises douloureuses de l'hypocondre droit. Habituellement, l'ictère persiste quinze jours après la crise. La dernière remonte à un mois. Ictère par rétention, peu accusé. Douleurs quotidiennes, trois heures après l'ingestion des aliments. Irradiations interscapulaires. Amaigrissement notable. Température : 39°.

AUTOPSIE. — La vésicule non dilatée renferme trois gros calculs. Le cholédoque a les dimensions du petit doigt. Il est obstrué par un petit calcul siégeant dans l'ampoule de Vater. Le canal de Wirsung est rempli de concrétions calcaires, il a doublé de volume. Le pancréas est induré.

Examen histologique. — Foie : Sclérose de l'espace porte, ne pénétrant point le lobule. Angiocholite; prolifération des cellules de l'épithélium biliaire. Congestion capillaire. Dislocation des travées; légère stéatose.

Pancréas : Les canaux excréteurs sont sclérosés et leur épithélium desquamé en plusieurs points. Cependant, le tissu conjonctif

prédomine autour des vaisseaux. Les fibres adultes et les cellules fusiformes suivent les travées inter-acineuses et pénètrent dans l'intervalle des cellules. Cette fragmentation est très nette, schématique. Les cellules sont plutôt hyperplasiées.

Les îlots de Langerhans, légèrement sclérosés, ont augmenté de volume. On remarque des figures de transition entre les îlots et les acini.

Obs. III. — 42. Cuisinière, 55 ans. Calculs du cholédoque.

Depuis 10 ans, crises de coliques hépatiques. Ictère léger depuis six mois. Gros foie douloureux. Albuminurie abondante.

Morte urémique (dyspnée de Cheyne-Stokes, myosis, coma).

AUTOPSIE. — Les voies biliaires sont perméables; elles ne sont pas dilatées, mais la vésicule renferme plusieurs calculs.

Foie congestionné, marbré de taches violacées. Poids : 2 kilogrammes. Rate hypertrophiée : 400 grammes.

Pancréas : 150 grammes. Dur à la coupe. Petits reins contractés.

Examen histologique. — Foie : Cirrhose insulaire de l'espace porte; en plusieurs points, intralobulaire. Petits abcès autour des canalicules biliaires. Dislocation des travées hépatiques. Congestion. Dégénérescence centro-lobulaire.

Pancréas : Pas de réaction notable des canaux pancréatiques. La sclérose est diffuse, à la fois périvasculaire et péricanaliculaire. Mais cette sclérose est particulièrement prononcée dans l'intervalle des acini. Les cellules sont acidophiles; leurs noyaux basophiles et condensés.

Îlots de Langerhans légèrement sclérosés.

Obs. IV. — Gort..., 45 ans. Calculs du cholédoque. Crises de coliques hépatiques depuis 15 ans. Dernière crise débute trois mois auparavant. Ictère par rétention, matières décolorées. Foie douloureux. Vésicule non perceptible. Douleurs à l'épaule gauche. Amaigrissement : 10 kilogrammes en trois mois. Température : 40°.

AUTOPSIE. — Deux gros calculs obstruent presque entièrement la portion rétro-duodénale du cholédoque, qui atteint le volume du petit doigt. La vésicule est de dimensions normales. Elle n'est ni entourée de fausses membranes ni vascularisée.

Le foie congestionné est rempli de petits abcès aréolaires.

Le pancréas est très dur, et la palpation de la tête révèle une consistance ligneuse. A ce niveau, le cholédoque est enfoui dans une véritable gangue de tissu conjonctif et la pression de la vésicule fait sourdre difficilement la bile au niveau de l'ampoule de Vater. Le corps de la glande pancréatique est fortement congestionné.

Examen histologique. — Foie : Sclérose de l'espace porte, en partie masquée par l'infiltration énorme de cellules rondes et de polynucléaires. Néo-canalicules. Dislocation des travées hépatiques. Désorientation des cellules stéatosées. Certaines, de dimensions accrues, renferment un gros noyau vacuolaire, vésiculeux.

Pancréas : Dans la portion juxta-duodénale : la sclérose est unique-

ment formée de tissu conjonctif adulte, étouffant les acini. Ceux qui persistent semblent en réaction hyperplasique.

Au niveau du corps : la cirrhose est périvasculaire et canaliculaire. Mais la coupe examinée est surtout intéressante par le foyer hémorragique qu'elle renferme. Une nappe sanguine dissocie les travées fibreuses et s'épanche sur toute l'étendue de la préparation. Les veines sont congestionnées; nulle part on n'observe d'inflammation surajoutée.

Lésions parenchymateuses. — Les lésions cellulaires du pancréas cholélithiasique ne semblent pas avoir retenu l'attention des histologistes. A vrai dire, leur étude ne peut être entreprise sur les pièces prélevées à l'autopsie, et il en est ici comme pour la cirrhose veineuse, on doit faire appel aux recherches expérimentales. En nous rapprochant autant que possible des conditions pathogéniques, nous avons essayé de réaliser l'association des facteurs essentiels de la pancréatite dans la cholélithiasé, l'infection et la rétention biliaire; pour les obtenir, nous avons eu recours à la ligature du cholédoque et à l'injection intra-duodénale de divers agents infectieux.

Nous n'insisterons point dans ce chapitre sur l'histogénèse des lésions interstitielles que nous avons constatées : l'infiltration lymphoïde des canaux excréteurs, la réaction lympho-conjonctive qui se distribue le long des capillaires congestionnés, la thrombose des veines pouvant aboutir à la pancréatite hémorragique, telles sont, dans la trame conjonctivo-vasculaire, les modifications observées sur nos coupes.

Cependant, au niveau des lobules et des acini, on remarque les différentes variétés de dégénérescences qui caractérisent la cirrhose veineuse et dont nous rappelons les phases successives : l'acinus se fragmente, sa base est dentelée, irrégulière, anguleuse, tandis que la cellule devient acidophile. A cette période, le noyau est condensé, les caryosomes fixent fortement les colorants basiques, le nucléole est nettement visible. Mais bientôt le cytoplasme se creuse de vacuoles et la dégé-

nérescence granulo-graisseuse s'accroît ; souvent il se produit une infiltration pigmentaire et la portion basale des cellules, remplie de pigment ocreux, diffère sensiblement de la zone apicale, entièrement vésiculeuse. Alors, le noyau perd ses caryosomes ; le nucléole est acidophile, parfois même il disparaît entièrement. Au dernier stade, la dégénérescence nucléaire aboutit à la formation d'une grosse vésicule arrondie, entourée d'une bande de cytoplasme tuméfié, basophile, où l'on ne distingue aucun détail histologique.

Nous constatons les mêmes étapes au niveau des îlots de Langerhans ; ici, deux caractères méritent d'être mis en relief d'après nos pièces expérimentales : la congestion intense des îlots, et la réaction lympho-conjonctive qui se répartit suivant les capillaires langerhansiens.

Il n'est pas jusqu'à l'*hypertrophie acineuse*, encerclée par le tissu conjonctif, qui n'établisse une nouvelle analogie entre le pancréas de la cirrhose veineuse et celui de la lithiasé biliaire : dans les deux cas, nous retrouvons des modifications identiques du cytoplasme, et la distribution du tissu scléreux, loin de justifier l'opposition que les travaux d'Opie avaient nettement marquée, rapproche plus intimement encore les deux variétés de pancréatites.

OBSERVATIONS EXPÉRIMENTALES

1^o Ligatures du cholédoque.

Exp. n^o 33. — Chien noir, 6 kilogrammes.

25 juillet 1908. — Première ligature du cholédoque, facile, sans hémorragies.

24 novembre 1908. — Nouvelle opération. La première ligature n'a point cédé. La vésicule biliaire est très distendue.

On prélève un fragment du parenchyme hépatique et du pancréas.

Les jours suivants, le chien maigrit très rapidement : 2 kilogrammes en 10 jours. On ne constate pas de glycosurie.

L'animal est sacrifié par saignée le 24 décembre.

AUTOPSIE. — Le foie est rétracté, légèrement congestionné. A la coupe, le parenchyme résiste et l'on sectionne plusieurs îlots

fibreuse. La vésicule est très distendue (120 grammes de bile), le cholédoque dilaté au-dessus des ligatures, que l'on retrouve facilement.

Pancréas et rate d'aspect normal.

Examen microscopique. — Foie : Forte réaction lymphoïde et fusiforme au niveau de l'espace porte. L'épithélium des canaux biliaires a proliféré et ses noyaux se disposent en rangées concentriques. En plusieurs points, la lumière du conduit est presque oblitérée.

Congestion inter-trabéculaire et dislocation des travées hépatiques. Infiltration embryonnaire, pas de sclérose.

Dégénérescence granuleuse du cytoplasme, les noyaux vacuolaires renferment un gros nucléole, de coloration massive.

Pancréas. — Congestion veineuse et capillaire, mais surtout forte réaction lymphoïde, qui prédomine autour des canaux excréteurs.

Les acini ne sont pas fragmentés. Leur noyau est bien coloré.

Riche infiltration lympho-conjonctive des îlots de Langerhans.

Exp. n° 37. — Fox-terrier, 7 kilogrammes. Le 23 juillet 1908, ligature du cholédoque, faite à la soie. L'animal est sacrifié le 29 octobre 1908.

AUTOPSIE. — Le foie paraît ratatiné jaune verdâtre à la coupe. Sa face inférieure est adhérente à la première portion du duodénum, mais elle n'affecte aucune connexion avec le pancréas. La ligature n'a point cédé; les voies biliaires sont très dilatées.

Examen microscopique. — Le foie est scléreux, et la réaction conjonctive se manifeste en deux foyers distincts : au niveau de l'espace porte, à la périphérie des zones d'apoplexie biliaire.

Au niveau de l'espace porte : de nombreux éléments interstitiels, cellules conjonctives jeunes et macrophages, tendent à pénétrer à la périphérie du lobule.

Au niveau des îlots de nécrose, disposés au voisinage de l'espace porte, on constate une zone centrale formée d'un réticulum à mailles polygonales. La périphérie est représentée par des cellules hépatiques acidophiles, mais, dans l'intervalle de ces dernières, on observe des éléments lymphoïdes, mononucléaires, fusiformes; une couronne fibrillaire de cellules conjonctives adultes réunit à l'espace porte le foyer d'apoplexie biliaire.

Légère congestion et dislocation trabéculaire du parenchyme adjacent. Dégénérescence granulo-graisseuse, vacuolisation du cytoplasme et du noyau.

Pancréas : Faible congestion interstitielle, légère réaction lymphoïde suivant les capillaires.

On observe surtout des lésions cellulaires : fragmentation de l'acinus et cellules ovoïdes, en flamme de bougie. Infiltration pigmentaire de leur portion basale; dégénérescence granuleuse de la zone apicale. Gros noyaux vacuolaires, souvent sans nucléole.

Îlots de Langerhans mal colorés, difficilement perceptibles.

Exp. n° 38. — Lapin noir, 3.200 grammes. Ligature du cholédoque le 28 juillet 1908.

Le 29, injection d'une culture d'Eberth sur bouillon, datant de 24 heures (4 centimètres cubes par voie sous-cutanée).

Le 1^{er} août, nouvelle injection de 8 centimètres cubes.

Meurt le 5 août.

Examen histologique. — Foie : Présente une réaction interstitielle lympho-conjonctive au niveau de l'espace porte et au niveau des foyers d'apoplexie biliaire.

Dans l'intervalle, les cellules du lobule sont relativement indemnes ; faible dégénérescence granuleuse du cytoplasme et légère vacuolisation du noyau.

Pancréas : Riche réaction lympho-conjonctive du tissu interstitiel : cette réaction suit le trajet des vaisseaux capillaires. Forte fragmentation des acini et dégénérescence granulo-graisseuse très accusée. Le noyau vésiculeux ne renferme ni grains chromatiniens ni nucléole.

Infiltration lympho-conjonctive des îlots de Langerhans.

Exp. n° 39. — Cobaye, 350 grammes. Ligature du cholédoque, le 16 septembre 1908. Survit 24 heures.

Examen histologique. — Foie : Nombreuses cellules rondes et polynucléaires au niveau de l'espace porte. Foyers d'apoplexie biliaire.

Dans son ensemble, le parenchyme a subi une cytolysse très accusée et la plupart des noyaux sont entièrement vésiculeux.

Pancréas : Faible congestion mais forte réaction interstitielle : polynucléaires et cellules lymphoïdes. Multiplication des cellules centro-acineuses. Dégénérescence granulo-graisseuse et fragmentation des acini.

La réaction inflammatoire se traduit également au niveau des îlots.

Exp. n° 40. — Cobaye, 250 grammes. Ligature du cholédoque le 16 septembre 1908. Survie, 48 heures.

Examen histologique. — Foie : Nombreux foyers d'apoplexie biliaire. Réaction lymphoïde péri-canaliculaire, peu de congestion. Légère dislocation des travées hépatiques. Forte dégénérescence granulo-graisseuse.

Pancréas : Réaction lymphoïde interstitielle suivant les capillaires et autour des canaux excréteurs. Prolifération des cellules centro-acineuses.

Les îlots de Langerhans sont envahis par de nombreuses cellules rondes. Légère cytolysse des acini.

Exp. n° 69. — Chien noir, 3 kilogrammes. Ligature du cholédoque le 5 décembre 1908.

Sacrifié par saignée 48 heures plus tard.

AUTOPSIE. — Le foie est congestionné, le cholédoque et la vésicule dilatés renferment une bile noirâtre très épaisse.

Le pancréas est congestionné.

Examen histologique. — Foie : Congestion très prononcée et dislocation des travées hépatiques. Dégénérescence granulo-graisseuse du cytoplasme. L'espace porte contient de nombreux débris pigmentaires. Il est le siège d'une légère réaction polynucléaire, qui se poursuit dans les capillaires du lobule.

Pancréas : Congestion capillaire, mais absence de réaction inflammatoire. La fragmentation des acini constitue la lésion essentielle ; leur zone périphérique est fortement imprégnée par les colorants basiques ; la zone apicale est cytolysée. Noyaux volumineux, vacuolaires.

Exp. n° 70. — Chien : 12 kilogrammes. Ligature du cholédoque le 5 décembre 1908. Survit 5 jours.

Pancréatite hémorragique.

AUTOPSIE. — Le foie est très congestionné et d'aspect muscade. Les voies biliaires ont triplé de volume et l'on retrouve les deux ligatures qui avaient été pratiquées.

Le pancréas est le siège de gros caillots sanguins répartis sur toute l'étendue de la glande. Le tronc de la veine porte n'est pas thrombosé ni compris dans la ligature.

Examen histologique. — Foie : Faible réaction inflammatoire dans les capillaires du lobule et autour des canaux biliaires.

La congestion intense et la dislocation des travées hépatiques constituent les lésions essentielles. Dégénérescence granuleuse du cytoplasme.

Pancréas : La coupe est parsemée de foyers hémorragiques. Des amas de globules rouges séparent les lobules et les acini.

La lumière de la veine splénique est complètement oblitérée.

Une forte réaction inflammatoire évolue parallèlement à la congestion du tissu interstitiel. La paroi des canaux excréteurs est infiltrée de polynucléaires, qui forment, à la périphérie du canal de Wirsung, une véritable couronne. Les éléments inflammatoires semblent moins nombreux dans la lumière des vaisseaux.

Fragmentation légère et cytolysé des acini.

Exp. n° 62. — Chien : 3 kilogrammes. Ligature et section du cholédoque.

Le 3 février 1909, on sectionne le cholédoque entre deux ligatures faites à la soie et fixées à travers la paroi du canal. L'animal meurt le 7 février.

AUTOPSIE. — La ligature supérieure a cédé et l'abdomen renferme un liquide jaune-citrin, non fétide. Le foie est rouge, sans foyers d'apoplexie. Le pancréas est congestionné.

Examen microscopique. — Foie : Forte congestion et dislocation des travées hépatiques. Dégénérescence granulo-graisseuse.

Peu d'infiltration embryonnaire.

Pancréas : Congestion intense des veines et des capillaires. Réaction lympho-conjonctive suivant leur trajet et autour des canaux excréteurs. Fragmentation légère des acini : base dentelée, irrégulière, acidophilie de la zone apicale. Ilots de Langerhans très vascularisés.

Exp. n° 86. — Chien de berger : 14 kilogrammes. Ligature du cholédoque.

Le 9 février 1909, double ligature faite à la soie et fixée à travers la paroi. L'animal est sacrifié par saignée le 6 mars.

AUTOPSIE. — La vésicule est très distendue, le foie brunâtre avec piqueté jaune verdâtre. La coupe du parenchyme laisse écouler une bile abondante. Le pancréas semble normal.

Examen histologique. — Foie : On remarque quelques foyers d'apoplexie biliaire ; dans son ensemble, le parenchyme traduit une forte dégénérescence granulo-graisseuse. Peu de congestion, mais légère réaction lymphoïde autour des canaux biliaires.

Pancréas : Congestion veineuse et capillaire. Faible réaction interstitielle. Acidophilie et fragmentation des acini. Gros noyaux vésiculeux.

2° Infections duodénales.

Exp. n° 29. — Chien fox-terrier : 6 kilogrammes.

Le 21 juillet 1908, fixation de l'anse duodénale à la paroi (surjet en bourse).

Le 30 octobre : première injection intra-duodénale d'une culture de bacille d'Eberth (4 centimètres cubes). Ces injections sont renouvelées à cinq reprises différentes jusqu'au 10 janvier.

Le 10 janvier 1909, fistulisation de l'intestin et injections quotidiennes de bacille d'Eberth (10 centimètres cubes). L'animal meurt le 21 janvier.

AUTOPSIE. — Le foie, très congestionné, a un aspect muscade.

La tête du pancréas, scléreuse, est adhérente au duodénum. La queue de la glande n'est pas indurée.

Examen histologique. — Foie : Congestion très prononcée et dislocation des travées lobulaires. Forte infiltration polynucléaire de l'espace porte et des capillaires. La réaction inflammatoire ne semble pas prédominer autour des canaux excréteurs.

Pancréas : Au niveau de la queue : congestion des vaisseaux capillaires ; légère réaction interstitielle. Canaux excréteurs normaux. Fragmentation des acini, cellules et noyaux vésiculeux.

Au niveau de la tête : sclérose interlobulaire et intra-acineuse, accusée surtout à la périphérie de la glande (elle semble dépendre du traumatisme opératoire ; fixation du duodénum à la paroi). Les canaux excréteurs sont normaux.

Exp. n° 44. — Chien : 8 kilogrammes. Tenon, 1^{er} novembre 1907. Infection duodénale.

M. Souligoux a bien voulu pratiquer sur cet animal différents temps opératoires :

1° Suture complète du pylore,

2° Suture de l'extrémité inférieure du duodénum,

3° Gastro-entérostomie postérieure,

4° Abouchement à la paroi de l'anse duodénale isolée.

On recueille ainsi directement les sécrétions biliaire et pancréatique ; la continuité du tube digestif est rétablie par la gastro-entérostomie.

Sous l'action du suc pancréatique, la plaie opératoire s'ulcère rapidement. L'animal maigrit de 4 kilogrammes en huit jours. Pas de glycosurie. Mort le 8 novembre.

Examen histologique. — Foie : Congestion centro-lobulaire. L'espace porte et les capillaires renferment de nombreux éléments inflammatoires. Dégénérescence granulo-graisseuse des cellules hépatiques.

Pancréas : Forte congestion, mais, en outre, forte réaction interstitielle. Les capillaires sont remplis de polynucléaires et de cellules lympho-conjonctives. L'épithélium des canaux excréteurs est desquamé : leur paroi contient de nombreuses cellules rondes.

Fragmentation et dégénérescence des cellules acineuses.

Exp. n° 46. — Chienne noire : 8 kilogrammes. 15 janvier 1908. Infection duodénale.

M. Souligoux pratique une gastro-entérostomie postérieure et fistulise l'anse duodénale à la paroi. On recueille ainsi directement les sécrétions biliaire et pancréatique.

Amaigrissement rapide. Pas de glycosurie. L'animal meurt le 1^{er} février (il pèse alors 6 kilogrammes).

Examen histologique. — Foie : Réaction lymphoïde de l'espace porte ; congestion légère, mais dégénérescence du lobule.

Pancréas : On remarque l'intensité de l'infiltration interstitielle. Elle se traduit par des cellules lympho-conjonctives et des éléments ronds. Épaississement scléreux des canaux excréteurs. Congestion, fragmentation des acini, dont les noyaux sont bien conservés.

CHAPITRE IV

LE PANCRÉAS DANS LES CIRRHOSÉS BILIAIRES

Les lésions du pancréas ont été longtemps méconnues au cours de la cirrhose biliaire hypertrophique, et c'est M. Lefas qui a mentionné le premier l'augmentation assez nette du tissu conjonctif interlobulaire et l'épaississement fibreux des canaux excréteurs. M. Lereboullet a confirmé dans sa thèse cette constatation.

Cependant, l'intéressant article de M. Guillaïn isolait, au point de vue anatomique, une variété spéciale de pancréatite : la *sclérose hépato-pancréatique hypertrophique avec splénomégalie*. Nous rappelons l'observation de cet auteur pour en rapprocher trois cas analogues que nous avons pu recueillir, et, dans leur ensemble, ces données vont nous permettre d'étudier les principaux caractères de la cirrhose du pancréas qui accompagne la cirrhose biliaire.

OBS. de M. GUILLAIN : (Sclérose hépato-pancréatique biliaire hypertrophique. *Revue de médecine* 1900, p. 704). Résumé :

Le foie pèse 2.150 grammes. Il est très dur et scléreux. Sclérose porto-biliaire, intralobulaire, insulaire. Infiltration embryonnaire et péri-angiocholite très accentuée. Grand développement des néo-canaux biliaires. Lésions parenchymateuses de l'ictère grave.

Le pancréas est hypertrophié, surtout au niveau de la tête et du corps. Sa consistance est plus dure que normalement. Disséqué avec attention et séparé de ses connexions duodénales, l'organe pèse 170 au lieu de 80 grammes, chiffre normal. L'ampoule de Vater ne montre

pas d'altérations, pas de calculs; le cholédoque et les canaux pancréatiques sont perméables.

« Au point de vue histologique, la sclérose est accusée au niveau de la partie droite de l'organe, de la tête et du corps. Elle rappelle beaucoup par son aspect celle du parenchyme hépatique. Elle est diffuse. Des îlots de cellules glandulaires sont entourés par le tissu scléreux. La prolifération du tissu conjonctif est surtout prononcée dans l'intérieur des lobules pancréatiques. Elle est moindre dans les grands espaces inter-lobulaires, où l'on retrouve des vésicules adipeuses et du tissu conjonctif lâche, comme sur les coupes d'un pancréas normal. La sclérose se montre très dense autour de certains canaux excréteurs, qui eux-mêmes sont altérés dans leurs diverses tuniques. Il semble que les canaux excréteurs ne sont pas étrangers à la formation du tissu de sclérose. Quant aux lésions cellulaires, nous pensons qu'il est impossible de les étudier en été sur les pancréas d'autopsie, parlant, que les lésions que l'on peut constater ne peuvent être rapportées à leur cause efficiente. »

Dans cette observation, l'affection du foie et du pancréas a évolué sous la forme de la cirrhose hypertrophique. *L'hypertrophie et la sclérose constituent, en effet, les caractères essentiels de la pancréatite dans la cirrhose biliaire.* Le pancréas étudié par M. Guillaïn pesait 170 grammes. Dans un cas nous avons noté 400 grammes, et les chiffres de 200 et 150 grammes appartiennent à nos deux autres observations.

Autre caractère, cette hypertrophie est diffuse et ne semble pas prédominer au niveau de la tête, comme dans la lithiase biliaire. Nous n'observons point l'aspect bosselé que présente la pancréatite indurative de Riedel et de Tietze; le *pancréas paraît massif et régulier sur toute son étendue*; c'est pourquoi l'oblitération des voies biliaires reste incomplète et, somme toute, exceptionnelle. D'ailleurs, le cholédoque ne traverse la glande que dans un tiers des cas; cheminant, d'ordinaire, dans une gouttière creusée à la face postérieure de la tête, il reste ainsi indépendant de la néo-formation conjonctive. Sa perméabilité est signalée dans l'observation de M. Guillaïn; deux fois sur trois nous l'avons mentionnée.

Si rare soit-elle, l'obstruction complète du canal mérite

cependant de retenir notre attention : en modifiant l'évolution de l'ictère, elle isole en clinique la pancréatite biliaire, qui rappelle alors par ses symptômes la dernière phase de la pancréatite cholélithiasique.

Nous n'insisterons point sur la description des travées fibreuses, nacrées, irrégulières, qui sillonnent la glande et encerclent des îlots de parenchyme : ces généralités ne définissent nullement la cirrhose hypertrophique du pancréas. Plus spéciales, l'infiltration pigmentaire et la coloration ocreuse sont fréquemment observées.

Au point de vue histologique, la description de M. Lefas est exacte dans ses grandes lignes :

On constate une augmentation assez nette du tissu conjonctif inter-lobulaire et surtout une densité plus grande qu'à l'état normal. Les vésicules adipeuses, qui sont habituellement disséminées entre les lobules, ont disparu par suite du tassement des fibres conjonctives. L'augmentation du tissu fibreux prédomine autour des canaux excréteurs ; la tunique adventice de ces derniers est notablement épaissie, et ce détail intéresse également les canalicules qui sont situés en plein lobule. Le tissu conjonctif de la sclérose, qui nous paraît avoir son origine dans les canaux excréteurs, renferme de nombreuses cellules rondes. Quant à l'épithélium canaliculaire, il n'offre pas d'altérations, à part un certain degré de prolifération.

Les acini glandulaires sont envahis par des cellules embryonnaires et présentent assez souvent de la dégénérescence granuleuse. Les îlots de Langerhans sont nombreux avec cellules abondantes (Lefas).

Telles sont les lésions que l'on retrouve dans la plupart des cas. Cependant, il serait excessif de considérer le pancréas biliaire comme le type de la cirrhose inter-lobulaire et d'attribuer comme origine au tissu conjonctif l'épaississement scléreux des canaux excréteurs.

La cirrhose est souvent intra-lobulaire et toujours elle nous a paru suivre les vaisseaux capillaires, sous la forme péri et intra-acineuse. Ce caractère prédominait encore sur les coupes de M. Guillaïn : « Des îlots de cellules glandu-

liaires sont entourés par le tissu scléreux. La prolifération du tissu conjonctif est surtout accusée dans l'intérieur du lobule pancréatique. Elle est moindre dans les grands espaces interlobulaires, où l'on constate des vésicules adipeuses et du tissu conjonctif lâche, comme sur les coupes d'un pancréas normal. » Enfin, dans notre observation n° 2, la cirrhose envahit à la fois les vaisseaux et les canaux excréteurs, sans qu'il soit possible d'affirmer la prédominance de l'une ou l'autre altération.

L'infiltration pigmentaire est également assez curieuse et, chez notre malade, une nappe de fines granulations jaune doré recouvrait le tissu interstitiel, tandis que de nombreux macrophages, surchargés de pigments, s'infiltraient dans l'intervalle des travées langerhansiennes.

La surcharge pigmentaire est un autre caractère des cellules acineuses hyperplasiées, mais la dégénérescence de ces éléments est moins nette que dans la cirrhose veineuse. Les acini peuvent être fragmentés, les cellules isolées, cependant le nucléole reste bien coloré et parfois même les noyaux semblent accrus en nombre et en volume.

Résumant cette étude, nous reconnaitrons dans le pancréas biliaire l'épaississement scléreux des canaux excréteurs et la distribution diffuse du tissu conjonctif. *La sclérose est mixte, inter et intra-lobulaire, inter et intra-acineuse. Elle suit les vaisseaux capillaires, s'accompagne d'infiltration et de surcharge de pigments.* La dégénérescence des cellules est loin d'être constante dans cette variété de pancréatite, et le fait ne doit point surprendre, si l'on se rappelle l'intégrité, ou même l'hyperplasie du parenchyme hépatique, dans la maladie de Hanot.

Obs. I. — Bour..., 42 ans. Comptable. Cirrhose biliaire, sclérose du pancréas comprimant le cholédoque.

Ictère évoluant par poussées d'angiocholite. Décoloration des matières. Gros foie (25 centimètres, ligne mamelonnaire). Grosse rate (15 centimètres).

Amaigrissement considérable. Absence de glycosurie. Température : 40°.

AUTOPSIE. — Le foie, jaune verdâtre, atteint le poids énorme de 4.250 grammes. Il est dur, scléreux, et la coupe montre une série de petites granulations verdâtres, qui renferment en leur centre une goutte de pus.

La vésicule, triplée de volume, contient 180 grammes d'une bile noirâtre très épaisse. Le cholédoque atteint la dimension du petit doigt. Nulle trace de péri-hépatite. Les voies biliaires sont très vascularisées.

Le pancréas, dont le poids atteint le chiffre de 400 grammes, au lieu de 80, chiffre normal, n'est point modifié dans sa forme, ni dans ses proportions. Son hypertrophie est massive, mais sa consistance est notablement accrue. A la coupe, elle rappelle un véritable fibrome, et l'on peut noter des travées épaisses, blanc nacré, qui sillonnent le parenchyme en tous sens, isolant des points jaunes ou rosés. Ces travées fibreuses prédominent au niveau de la tête, et *elles enfouissent dans une véritable gangue le canal cholédoque, dont la lumière est obliérée.*

Rate : 1.125 grammes, fibreuse et de teinte rouillée.

Reins : 250 et 200 grammes, légèrement congestionnés. Décortication facile.

Examen histologique. — Foie : Cirrhose insulaire correspondant à l'espace porto-biliaire; elle pénètre le lobule, mais ne l'entoure pas de ses mailles. Le tissu fibrillaire renferme de nombreux éléments ronds, qui se réunissent sous forme de gros abcès au niveau des canaux biliaires. On remarque le grand nombre des pseudo-canalicules.

Le lobule est congestionné et les travées hépatiques sont désorientées. Le noyau des cellules est difficilement perceptible; par contre, le cytoplasme semble hyperplasié et traduit une véritable surcharge pigmentaire.

Pancréas : On note principalement le degré accusé de la sclérose et de la pigmentation. La cirrhose porte sur les canaux excréteurs, dont la paroi, triplée d'épaisseur, renferme de nombreux éléments inflammatoires. Les artères et les veines sont également envahies par le tissu conjonctif.

Fragmentation extrême des acini par le tissu fibrillaire. Les cellules sont presque isolées. Leur forme est ovoïde; elles contiennent un noyau bien coloré; leur cytoplasme indique une forte dégénérescence pigmentaire. Les îlots de Langerhans sont bien conservés. A leurs éléments se trouvent mêlés de nombreux macrophages surchargés de pigments; une nappe de fines granulations ocreuses recouvre l'étendue des îlots et se prolonge dans le tissu interstitiel, le long des capillaires.

Obs. II. — Bouil..., ménagère, 45 ans. Cirrhose biliaire.

Subictère, mais surtout forte pigmentation des téguments. Matières fécales normalement colorées. Foie : 22 centimètres. Rate percutable sur 15 centimètres.

Pas d'amaigrissement; température : 38°,5. Évolution en six ans. Morte de congestion pulmonaire. Urines : glycosurie alimentaire négative.

tive, urobilinurie et réaction de Gmelin. Albuminurie peu abondante.

AUTOPSIE. — Foie brunâtre, rouillé, 2.800 grammes. Voies biliaires perméables.

Pancréas, hypertrophie massive, 150 grammes. Scléreux.

Reins : 180 et 230 grammes. Décortication facile.

Rate : 600 grammes. Très résistante, parcourue de travées fibreuses.

Examen histologique. — Foie : Cirrhose insulaire et intra-lobulaire. Tissu adulte, néo-canalicules. Parenchyme congestionné, dégénérescence granuleuse du cytoplasme et des noyaux.

Pancréas : Forte sclérose inter et intra-acineuse encerclant les acini. Pas de congestion. La cirrhose porte également sur les vaisseaux et sur les canaux excréteurs, sans prédominance. Les cellules ne sont pas dégénérées.

Îlots de Langerhans très nets, éléments raréfiés, nodules fibreux.

Obs. III. — Beh..., cuisinière. 55 ans. Cirrhose pigmentaire.

Teinte bronzée des téguments, subictère, urobilinurie. Pas de sucre.

Gros foie : 20 centimètres. Rate perceptible sur 12 centimètres. Ascite peu abondante, depuis deux mois. Glycosurie alimentaire positive : 50 grammes par litre, trois heures après l'ingestion de 200 grammes de sirop de sucre. Urée : 15 grammes en 24 heures (régime lacté : 3 litres).

Fonctions pancréatiques. — Amylase fécale diminuée (16 divisions, normalement 8). Épreuve de Schmidt : négative.

Selles graisseuses, décolorées (30 p. 100 graisses éliminées; normalement, 5 p. 100).

Amaigrissement : 8 kilogrammes en 6 mois.

AUTOPSIE. — Ascite : 3 litres. Foie : pèse 2 kilogrammes, brunâtre, scléreux.

Pancréas : 200 grammes. Hypertrophie massive. Teinte ocreuse, scléreux.

Examen histologique. — Foie : Cirrhose porto-biliaire, fibres adultes; sans connexions avec les veines sus-hépatiques congestionnées. Forte infiltration pigmentaire. Angiocholite légère. L'épithélium des canaux biliaires est desquamé. Le lobule est congestionné; ses éléments ont subi la dégénérescence granulo-graisseuse. Le cytoplasme est criblé de petites vacuoles.

Pancréas : Représente le type de la sclérose jeune, d'évolution subaiguë. Le tissu conjonctif est constitué par des cellules fusiformes qui suivent les capillaires congestionnés. Ces éléments fragmentent les acini : sclérose péri et intra-acineuse.

Léger épaissement conjonctif de la paroi des canaux. En plusieurs points, infiltration pigmentaire du tissu interstitiel.

Les cellules acineuses, bien que fragmentées, n'ont pas subi de dégénérescence. Plusieurs noyaux sont en hyperplasie.

Les îlots de Langerhans, encerclés par la sclérose, renferment des éléments fusiformes. Leurs noyaux sont augmentés de volume.

En résumé : l'infiltration pigmentaire, les cellules fusiformes, qui suivent les vaisseaux capillaires et pénètrent les acini, caractérisent cette sclérose d'évolution subaiguë, dont la distribution rappelle la variété intra-lobulaire, péri et intra-acineuse.

CHAPITRE V

L'HÉPATO-PANCRÉATITE DANS LE DIABÈTE

Nous avons examiné les coupes histologiques du foie et du pancréas dans sept observations de glycosuries, et nous relations leurs particularités sous forme de tableau. Cet ensemble peut contribuer à mettre en parallèle les lésions des deux glandes digestives dans les différentes variétés de diabète.

Avant les travaux de Minkowski et les recherches de Laguesse, on étudiait surtout les modifications du parenchyme hépatique. A l'heure actuelle, les histologistes essayent de préciser la fréquence et le degré des troubles de la sécrétion langerhansienne. Ils leur attribuent un rôle essentiel dans l'interprétation de l'hyperglycémie, mais leur attention ne porte que sur le pancréas, elle est concentrée sur les îlots de Langerhans.

Quel que soit son intérêt, l'étude du pancréas diabétique fait parfois méconnaître les lésions associées des différents organes, en particulier celles du foie. Il serait important de comparer entre elles les altérations des glandes digestives qui donnent au diabète bronzé une autonomie apparente.

Rien n'est plus apte à démontrer ce parallélisme que l'étude histologique de la cirrhose hypertrophique pigmentaire :

Le foie, hypertrophié, d'un poids de 2 à 3 kilogrammes en moyenne, présente une coloration rouge brun comparable à celle de la rouille. Le tissu de sclérose attaque le lobule à

la fois par son centre et par sa périphérie. Il se développe autour de la veine porte et autour de la veine sus-hépatique, mais il faut encore noter l'endarterite oblitérante et la néoformation des canalicules biliaires. De ces foyers d'origine, partent les travées fibreuses, entourant les îlots glandulaires et chargées de pigments. L'infiltration pigmentaire est manifeste également dans les cellules hépatiques, qui paraissent atrophiées, bien que les éléments qui occupent le centre des îlots conservent une intégrité relative.

La sclérose diffuse et la pigmentation représentent en définitive les principaux caractères histologiques du foie dans le diabète bronzé.

Le pancréas offre, lui aussi, une couleur de rouille ; sa consistance est dure et, à l'examen microscopique, il traduit une sclérose considérable. Celle-ci est à la fois péri-lobulaire et péri-acineuse. Chaque masse glandulaire est dissociée par une série de tractus fibreux, et l'on retrouve la même pigmentation abondante, infiltrée dans ces bandes conjonctives.

Pigmentation, sclérose diffuse s'observent dans les deux organes, et l'épaississement fibreux des tuniques artérielles et veineuses réalise au niveau du foie la cirrhose périportale, au niveau du pancréas la cirrhose intralobulaire et intra-acineuse.

Tel est l'exemple schématique de l'hépto-pancréatite dans une forme particulière du diabète. Voyons maintenant quelles sont les lésions parallèles du foie et du pancréas dans les autres variétés de glycosuries.

Pour la clarté de cette étude, nous rappellerons les différentes modifications du foie que l'on a signalées dans le diabète sans pigmentation, et nous suivrons le même plan pour la description du pancréas. Les observations que nous avons réunies compareront ensuite les détails histologiques qui auront été mentionnés.

Étude anatomique du foie. — Si l'on considère la nature des altérations histologiques du foie dans le diabète, on peut

les répartir en trois groupes, car elles intéressent également :

La disposition du lobule (capillaires et travées) ;

L'espace porto-biliaire ;

La cellule hépatique.

I. — L'HYPERÉMIE avait attiré l'attention de Gerlach et d'Andral. Nous en vérifions l'existence sur toutes les coupes

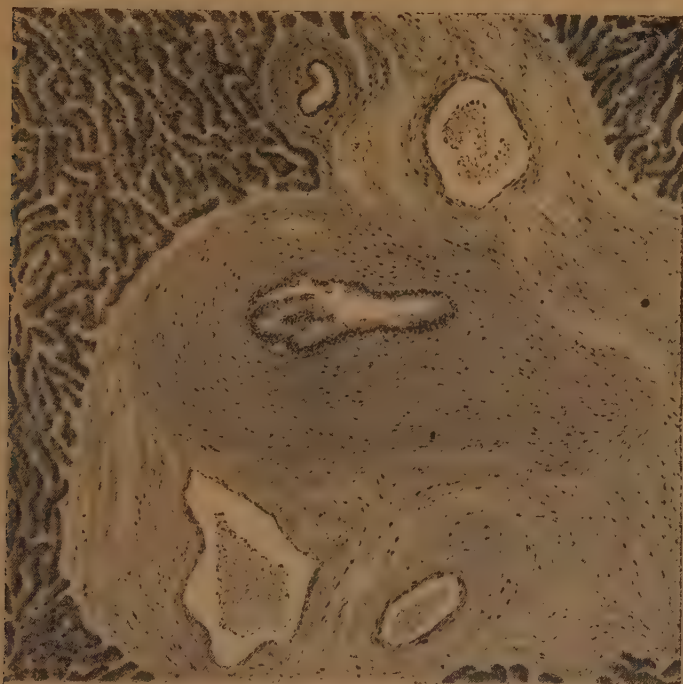


FIG. 6. — Cirrhose de l'espace porto-biliaire dans le diabète.

La sclérose prédomine autour des canaux excréteurs, dont l'épithélium a proliféré et desquamé. Une réaction inflammatoire, de date plus récente, envahit le tissu conjonctif.

dont l'examen est mentionné dans le tableau ci-joint. Elle prédomine en la zone centro-lobulaire et parfois même elle a pour conséquence une disparition complète des travées cellulaires au voisinage de la veine sus-hépatique. D'ailleurs, la

désorientation des travées hépatiques semble la règle sur toute l'étendue du lobule, bien qu'elle soit moins prononcée dans la zone périportale.

Le fait a été contrôlé expérimentalement ; nous en trouvons des exemples dans la thèse de M. Thiroloix, et nous l'avons encore constaté sur deux animaux dépancréatés.

II. — CIRRHOSE DE L'ESPACE PORTO-BILIAIRE: Depuis longtemps, Hanot a signalé dans le diabète la cirrhose intralobulaire avec lésions d'endoplébite et de périphlebite sus-hépatique ; Ferraro a de nouveau constaté ces lésions vasculaires. Quelle est leur fréquence ? Il semble difficile de fixer des chiffres à cet égard.

Par contre, les auteurs n'ont point précisé les modifications que peuvent subir les *canalicules biliaires*. Celles-ci méritent cependant de nous arrêter, car cinq fois sur sept nous les avons constatées sur nos coupes. Il existait un épaississement du tissu conjonctif qui forme la paroi des canaux excréteurs, et cette réaction inflammatoire était surtout manifeste lorsqu'une couronne de cellules rondes et de cellules fusiformes envahissait le tissu fibreux néoformé. On observait alors une prolifération de l'épithélium qui tapisse la paroi des canaux, tandis que de nombreux pseudo-canalicules sillonnaient l'espace porto-biliaire.

III. — Parmi les DÉGÉNÉRESCENCES DE LA CELLULE HÉPATIQUE au cours du diabète, la *stéatose* apparaît en première ligne.

Son observation est d'ailleurs de date ancienne. Elle figure dans les travaux de Zimmer et de Hanot. Habituellement, il s'agit d'une grosse vacuole qui occupe le centre du cytoplasma hyperplasié ou fait hernie au niveau de son enveloppe extérieure. Cette vacuole unique, volumineuse, diffère nettement des petites vésicules multiples que l'on rencontre dans la dégénérescence granulo-graisseuse habituelle. Ces caractères ont été mentionnés dans le diabète expérimental, et MM. Gley et Charrin ont bien montré leur double systématisation, sus-hépatique et périportale. M. Thiroloix a fait les

mêmes constatations dans sa thèse; nous les avons vérifiées expérimentalement.

Les noyaux participent au processus général de dégénérescence. Eux aussi sont atteints par la vacuolisation et, comme la cellule, ils peuvent augmenter de volume; mais leurs caryosomes disparaissent, le nucléole se voile, et une tache laiteuse occupe le centre de l'enveloppe du noyau.

La surcharge et l'atrophie pigmentaire ne sont point l'apa-

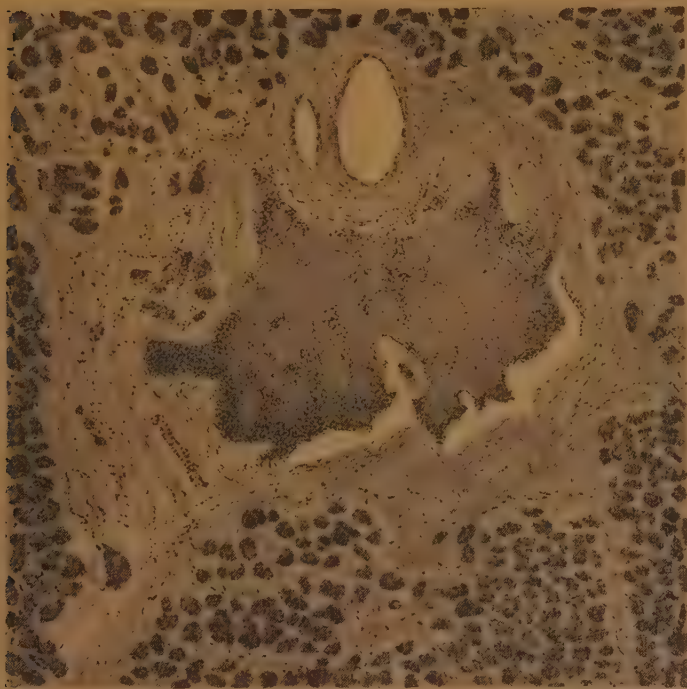


FIG. 7. — Pancréas diabétique.

Un canal excréteur obstrué par les éléments inflammatoires. La sclérose, qui rayonne à sa périphérie, est inter et intra-acineuse.

nage du diabète bronzé; elles se rencontrent encore dans les variétés ordinaires du diabète, et l'analyse des observations de MM. Thoinot et Delamare nous en donne la preuve. Du reste, rien ne signale spécialement la surcharge pigmentaire

dans le foie diabétique. Elle apparaît sur des cellules en voie d'atrophie sous la forme de petits amas granuleux qui présentent l'aspect de pigments biliaires. Ce caractère nous montre une fois de plus que toutes les formes de transition réunissent entre elles les diverses variétés du diabète.

Enfin, bien que la dégénérescence cellulaire ne soit pas incompatible avec *l'hyperplasie du cytoplasme*, il existe souvent, sur différents lobules, une véritable hypertrophie sans dégénérescence.

John, Frerichs, Pavy, Rindfleisch ont noté depuis longtemps la prolifération des cellules hépatiques; il n'est point rare d'observer des noyaux qui s'allongent et s'étranglent à leur partie moyenne, pour se diviser, semble-t-il, suivant le mode direct ou amitotique. Le protoplasme demeurant indivis, plusieurs cellules deviennent multinucléées et renferment trois ou quatre noyaux superposés en amas. L'observation III de MM. Thoinot et Delamare est à ce sujet fort démonstrative.

Si nous résumons, d'après nos observations, l'étude histologique du foie diabétique, nous pouvons mettre en relief la fréquence de trois altérations : la congestion, la stéatose, la cirrhose à prédominance porto-biliaire.

Étude histologique du pancréas. — *Quelle que soit la forme du diabète, nous avons remarqué l'importance du processus chronique interstitiel au niveau du pancréas.*

Suivant Lancereaux et d'après les recherches plus récentes de Hoppe-Seyler, le tissu conjonctif aurait comme point de départ une lésion artérielle. Celle-ci se manifeste par un épaississement de la tunique interne, plus rarement de la tunique moyenne des vaisseaux; la lumière de ces derniers est rétrécie et ce rétrécissement peut aboutir à une oblitération complète. Le processus de phlegmasie chronique d'origine vasculaire se propage à l'intérieur des lobules. La sclérose est intra-lobulaire et détermine progressivement l'atrophie du parenchyme.

Cette variété nous semble relativement rare et nos examens nous permettent de conclure à la *fréquence des lésions canaliculaires*, conformément aux observations antérieures de MM. Gilbert et Lereboullet.



FIG. 8. — Lésions canaliculaires du pancréas diabétique.

Dilatation d'un conduit excréteur, rempli d'éléments inflammatoires et de débris épithéliaux. Sclérose considérable isolant des fragments d'acini. Hyperplasie cellulaire.

On sait, d'ailleurs, que Charrin et Carnot (1) ont réalisé le diabète expérimental par l'infection ascendante du canal pancréatique. Dans une observation de Gilbert et Lereboullet, la lithiase avec calcul enchatonné dans le Wirsung s'associait à l'angio-pancréatite. L'examen microscopique montra une sclé-

(1) CHARRIN et CARNOT, Infections pancréatiques ascendantes expérimentales. Glycosurie et diabète. *Soc. de Biologie*, 26 mai 1894.

rose dont l'origine canaliculaire parut indiscutable. Nous n'avons point constaté de lithiasé, mais, chez nos malades, l'hyperplasie conjonctive était nettement canaliculaire; elle affectait les gros troncs, qui, par places, semblaient obli-térés. L'épithélium des canaux était à la fois proliféré et des-quamé.

Bien que la sclérose présente une topographie périlobu-laire sur nos coupes histologiques, elle pénètre encore à l'intérieur du parenchyme; la paroi des vaisseaux capillaires est renforcée par le tissu conjonctif et nous croyons pouvoir mettre en lumière ce détail histologique : quel que soit le point de départ de la réaction interstitielle, gros vaisseaux ou canaux excréteurs, presque toujours les fibres adultes ou les cellules fusiformes se développent dans l'intervalle des acini et fragmentent leurs éléments : *la sclérose est inter et intra-acineuse.*

Par là même nous reconnaissons la fréquence des lésions cellulaires que Lemoine et Lannois ont signalées sur trois pancréas diabétiques. Les cellules des acini sont pour ainsi dire disséquées une à une par des faisceaux de fibrilles conjonctives. Sur un grand nombre de points, on voit partir du tissu conjonctif péri-acineux de nouvelles travées très minces et l'acinus se trouve divisé en un grand nombre de segments : « Le tissu conjonctif prend sur l'acinus des ilots composés de plusieurs cellules, de même que le tissu con-jonctif sépare du lobule des portions plus ou moins consi-dérables. » (Lemoine et Lannois.)

LES LÉSIONS CELLULAIRES nous semblent des plus variables au milieu du tissu conjonctif qui les environne : *dégénéres-cence granulo-graisseuse, vacuolisation, surcharge pigmen-taire* paraissent inégalement réparties, et leurs caractères rappellent entièrement ceux que nous indique l'étude du pancréas alcoolique ou du pancréas biliaire. L'*hyperplasie* est cependant plus fréquente sur le pancréas diabétique et nous la rapprocherons dans un instant des modifications

analogues que l'on observe au niveau des îlots de Langerhans.

De même la *stéatose* est assez particulière au diabète et, lorsque la lipomatose prend une grande extension, la glande se transforme en un tissu à larges mailles où ne persistent

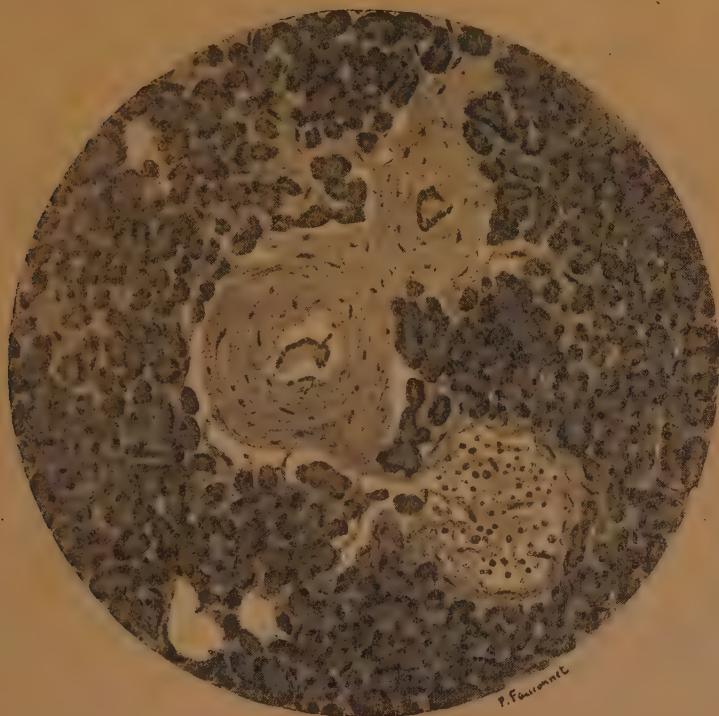


FIG. 9. — Angio-pancréatite diabétique.

La sclérose des canaux excréteurs s'accompagne d'une hyperplasie conjonctive inter-acineuse et langerhansienne.

que de rares acini. Les îlots de Langerhans sont alors isolés au milieu du tissu interstitiel, comme en témoignent les observations publiées par MM. Gilbert et Lereboullet.

La statistique de Thoinot et Delamare a permis d'établir la fréquence des LÉSIONS LANGERHANSIENNES au cours du diabète. Ces lésions existaient 130 fois sur 167 examens.

Nous ne discuterons point leur valeur séméiologique. Leur inconstance et le fait qu'elles évoluent chez des malades sans glycosurie ont rendu contestable leur spécificité. Mais leur description va nous permettre d'éclaircir deux points qui restent en litige :

1° Quelle est la prédominance de ces altérations suivant la forme clinique du diabète, diabète maigre ou diabète arthritique ?

2° Quelle est leur nature, interstitielle ou parenchymateuse ?

A la première question on peut répondre par des chiffres.

Le mémoire de MM. Thoinot et Delamare donne en détail l'observation de trois pancréas prélevés à l'autopsie de diabétiques sans dénutrition. Le premier examen relate des acini et des îlots entièrement sains, sans formes de transition. Le deuxième examen signale des îlots très nombreux, sclérosés et en cytolyse. Le troisième mentionne la sclérose des îlots, la pycnose, la caryomégalie, la fréquence des formes de transition.

Nous retrouvons encore, dans le tableau de nos observations personnelles, trois cas de diabètes gras examinés histologiquement : Sclérose, îlots très rares, dégénérescence hyaline, tels sont les caractères des îlots de Langerhans dans les deux premiers; le troisième constate l'absence de lésions et de figures de transition.

Si l'on réunit les deux statistiques, *on note quatre fois sur six des altérations langerhansiennes au cours du diabète gras.*

Inversement, dans le diabète maigre, plusieurs auteurs vérifient l'intégrité des îlots :

Gilbert et Lereboullet	1 fois sur 3
Thoinot et Delamare	1 — 4
Observations personnelles	2 — 4

(Un troisième cas discutable : il existe une forte hyperplasie, mais une réaction embryonnaire interstitielle.)

Au total, dans le diabète maigre, les îlots étaient indemnes quatre fois sur onze.

Mais une deuxième question se pose : quelle est la nature de ces altérations langerhansiennes, dont la fréquence est égale dans les deux variétés cliniques du diabète ? On peut les répartir en deux groupes :

a) *Lésions interstitielles.* — La sclérose des îlots est en rapport avec leur vascularisation. La paroi des capillaires augmente de volume, se tuméfie, elle est d'abord encerclée de tissu conjonctif, puis la lumière des vaisseaux se rétrécit, tandis que les travées cellulaires s'amincissent de plus en plus. Parfois, la sclérose devient totale comme celle des glomérules dans les néphrites. Il nous paraît exceptionnel que le processus débute à la périphérie et qu'une véritable enveloppe fibreuse pénètre secondairement l'îlot.

Dans tous les cas, l'inflammation aboutit au développement du tissu conjonctif adulte. La réaction leucocytaire et la présence de cellules fusiformes en traduisent les premières étapes.

D'autres modifications interstitielles ont été signalées : les plus importantes, après la sclérose, sont, sans conteste, les hémorragies, qui compriment et dilacèrent les travées parenchymateuses (Weichselbaum et Strangl) (1). Nous n'avons pas observé cette altération sur nos coupes, mais l'étude du pancréas dans la cirrhose veineuse nous en a fourni de nombreux exemples.

b) *Aux lésions parenchymateuses*, participent à la fois le noyau et le cytoplasme. Cependant, la plus grande incertitude règne à leur sujet et l'on ne peut méconnaître les causes d'erreur que provoquent les autopsies tardives. Nous avons retrouvé avec une fréquence très variable certains des caractères que l'on a successivement indiqués :

1° La diminution numérique des îlots (Dieckhoff, Curtis, Sauerbeck) ;

(1) WEICHSELBAUM et STRANGL, *Wiener klin. Wochens.*, 10 octobre 1901.

Observations histologiques.

FOIE			PANCRÉAS			
Espace porto-biliaire.	Travées capillaires.	Cellules hépatiques.	Canaux, vaisseaux.	Topographie de la sclérose.	Acini.	Ilots.
IV. Légère cirrhose péri-canaiculaire. Néo-canaicules.	Congestion. Dislocation travées.	Stéatose légère.	<i>Diabètes sans dénutrition.</i> Fort épaississement scléreux des canaux. Prolifération épithéliale. Néo-canaicules.			
V. Sclérose péri-biliaire. Néo-canaicules.	Fort congestion. Dislocation.	Pas de stéatose. Hyperplasie nucléaire.	Sclérolipomatose. Le tissu fibreux étouffe les canaux glandulaires, sont perdues dans le tissu conjonctif adulte.	Péri et intra-lobulaire. Congestion veineuse.	Hyperplasies.	Sclérose.
VI. Faible sclérose péri-canaiculaire.	Congestion.	Dégénérescence granuleuse.	Congestion capillaire. Sclérose inter et intra-acineuse. Cellules fusiformes.		Les cellules conjonctives.	Dégénérescence hyaline.
VII. Sclérose porte diffuse.	Congestion. Dislocation.	Fort stéatose. Hyperplasie.	<i>Diabètes avec dénutrition.</i> Canaux excréteurs faiblement sclérosés. Forte congestion.			
VIII. Sclérose porte. Néo-canaicules.	Congestion. Dislocation.	Stéatose.	Sclérose péri-canaiculaire très prononcée.	Cellules fusiformes et embryonnaires suivant les capillaires.	Fragmentés.	Très rares. Infiltration pigmentaire. Pas de sclérose.
IX. Sclérose portée et sus-hépatique. Cellules rondes.	Congestion. Inflammation interstitielle.	Fort stéatose. Hyperplasie. Noyaux vacuolaires.	Fort sclérose péri-canaiculaire. Congestion veineuse.	Inter et intra-acineuse.	Hyperplasie.	Hyperplasie. Formes de transition entre l'ilot et l'acinus. Noyaux très condensés. Réaction inflammatoire.
X. Sclérose péri-canaiculaire très nette. Néo-canaicules.	Congestion légère. Dislocation. Infiltration embryonnaire.	Pas de stéatose.	Fort sclérose canaliculaire. Epithélium proliféré.	Inter et intra-acineuse.	Hyperplasie et même adénomes.	Fort sclérose capillaire. Éléments raréfiés.
XI. Gros foie.						Hyperplasie. Formes de transition entre l'ilot et l'acinus. Pas de sclérose.
XII. Gros foie.		Stéatose.				

2° Leur absence (Ssobolew, Herzog);

3° Leurs dégénérescences :

Cytolyse (Weichselbaum, Thoinot et Delamare);

Dégénérescence hyaline (Opie (1), Gentes, Hansemann) (2);

Dégénérescence calcaire (Weichselbaum);

Dégénérescence pigmentaire (Thoinot et Delamare).

Cependant, le noyau peut être en pycnose, en caryolyse, ou présenter de la caryomégalie. Nous n'avons pas attribué une grande valeur à ces lésions en dehors de la dégénérescence pigmentaire.

À l'inverse de ces altérations, mentionnons, pour terminer cette étude, l'*hypertrophie des îlots de Langerhans*.

Nous en rapportons deux exemples qui correspondent l'un et l'autre au diabète avec dénutrition. Cette hypertrophie a été encore observée par Thoinot et Delamare et, dans nos examens, elle coïncide avec les formes de transition qui relient l'un à l'autre l'acinus et l'îlot. On connaît à ce sujet l'hypothèse de Laguesse (3) et la théorie défendue par Curtis et Gellé (4).

CONCLUSIONS

1° Un premier fait nous frappe, c'est la fréquence des altérations pancréatiques, quelle que soit la forme clinique du diabète. La sclérose se développe suivant les capillaires des îlots et des acini; elle s'accompagne de lésions cellulaires dont la valeur est difficilement appréciable sur les pièces cadavériques.

2° En second lieu, l'intensité des lésions n'est point comparable dans les deux organes, foie et pancréas. Seules leur nature

(1) OPIE, *Diseases of the Pancreas*. Philadelphie, 1903.

(2) HANSEMAN, *Verhandl. der deutschen path. Gesellschaft*, 1901.

(3) LAGUESSE. L'îlot de Langerhans. *Rapport au Congrès de Budapest*, septembre 1909.

(4) GELLÉ, *Lésions du pancréas dans le diabète pancréatique*. Thèse de Lille, 1905. *Bulletin et Mémoires Soc. anat.*, n° 5, mai 1910.

et leur origine permettent d'établir des analogies. On ne peut opposer l'hyperplasie des acini ou leurs dégénérescences aux modifications correspondantes que subissent les lobules hépatiques. La stéatose est souvent inégale dans les deux parenchymes. Par contre, la congestion des vaisseaux pancréatiques concorde bien avec l'hyperémie du foie, si manifeste au niveau de la zone centro-lobulaire.

Par ses foyers d'origine, l'hyperplasie conjonctive justifie dans une certaine mesure le parallèle que nous poursuivons entre le foie et le pancréas diabétiques. Les lésions scléreuses des canaux excréteurs, la régression pseudo-canaliculaire des acini, l'aspect angiomateux peuvent être rapprochés des altérations analogues qui surviennent au cours de la cirrhose biliaire.

3° Enfin, tout en reconnaissant l'importance des lésions péricanaliculaires constatées dans le pancréas et assez souvent dans le foie, nous croyons devoir insister sur l'intérêt qui s'attache à la sclérose péricapillaire, si souvent vérifiée sur nos coupes.

Qu'il s'agisse des ilots de Langerhans ou des acini, le tissu conjonctif affecte toujours la même distribution, le long des vaisseaux capillaires ; il fragmente les cellules, pénètre dans l'intimité des acini et réalise, quels que soient ses foyers d'origine, une variété péri et intra-cineuse, dont la fréquence est incontestable. C'est dire l'importance des lésions acineuses, longtemps méconnues au profit des altérations langerhansiennes, et la constatation des formes de transition entre l'acinus et l'îlot montre bien que l'on doit réagir contre la tendance exclusive à ne considérer dans l'étude du pancréas diabétique que certains éléments isolés.

CHAPITRE VI

LE PANCRÉAS DANS LA TUBERCULOSE HÉPATIQUE

L'étude comparative de la tuberculose du foie et du pancréas nous fournit un bel exemple des réactions multiples que présentent les divers parenchymes vis-à-vis du bacille de Koch et de ses toxines.

Cette étude fait l'objet d'un mémoire de MM. Gilbert et Weil, elle repose sur 25 examens nécropsiques, justifiant le travail de Lefas et les données expérimentales établies par M. Carnot. Depuis lors, les travaux de MM. Salomon et Halbron ont confirmé ces recherches. Mais, dernièrement, ces auteurs soulevaient un problème pathogénique du plus grand intérêt en comparant la réaction tuberculeuse des îlots de Langerhans aux altérations analogues de la rate et des ganglions. Les pièces anatomiques ou expérimentales, que nous avons pu recueillir, vont nous permettre de discuter le bien fondé de cette hypothèse. Auparavant, nous essaierons de classer les différentes formes de pancréatites tuberculeuses, suivant la nature de l'altération hépatique qui leur est associée.

On sait que les travaux récents sur les bacillooses atypiques distinguent trois variétés d'hépatites tuberculeuses :

Les hépatites congestives ;

Les hépatites dégénératives ;

Les hépatites interstitielles diffuses.

Sans préjuger de la maladie causale, granulie ou tubercu-

lose pulmonaire ulcéreuse chronique, pareille distinction doit-elle être maintenue pour les pancréatites ? Tel est le point que nous nous proposons d'éclaircir.

I. — Parmi les hépatites tuberculeuses, la *forme congestive* semble la plus fréquente. Les observations de MM. Gilbert et Weil en témoignent et mentionnent, au cours de onze autopsies, l'hyperémie sus-hépatique. Cette congestion peut acquérir une telle intensité que l'organe prend l'aspect d'un véritable foie muscade, « le foie congestif ou foie muscade tuberculeux ». Nous retrouvons ces caractères chez les sujets morts de tuberculose aiguë ou subaiguë, et nos pièces expérimentales confirment la description anatomique que l'on peut en donner : le foie est augmenté de volume et de poids ; sa couleur est d'un brun rouge foncé uniforme. A l'examen histologique, les vaisseaux portes et sus-hépatiques, les capillaires intra-lobulaires surtout, sont dilatés, gorgés de globules rouges, de mononucléaires et de rares polynucléaires. Sur quelques préparations, les bacilles apparaissent dans la lumière des capillaires et à l'intérieur des cellules macrophages. A ces lésions se surajoutent parfois les follicules tuberculeux. Cependant, les cellules hépatiques traduisent la tuméfaction trouble, associée à la dégénérescence granuleuse. Tels sont les traits essentiels de l'hépatite congestive.

D'ordinaire, le pancréas correspondant est peu modifié et, tout au plus, les veines et les capillaires renferment-ils de nombreux globules rouges. La glande semble normale à MM. Gilbert et Weil dans trois observations de tuberculose aiguë où cette congestion est relatée. Une fois seulement, l'acinus était le siège d'une prolifération cellulaire notable ; sept cas de phthisie galopante donnent lieu à des conclusions identiques.

Cependant, une observation de méningite tuberculeuse avec étude histologique du pancréas nous montre que l'hyperémie ne constitue pas toutes les altérations : chez notre malade,

le foie était congestionné dans la zone centro-lobulaire et les amas de globules rouges se disposaient le long des capillaires inter-acineux et langerhansiens ; mais ces capillaires renfermaient encore de nombreux éléments inflammatoires. Mononucléaires, éléments ronds, cellules fusiformes se mélangeaient

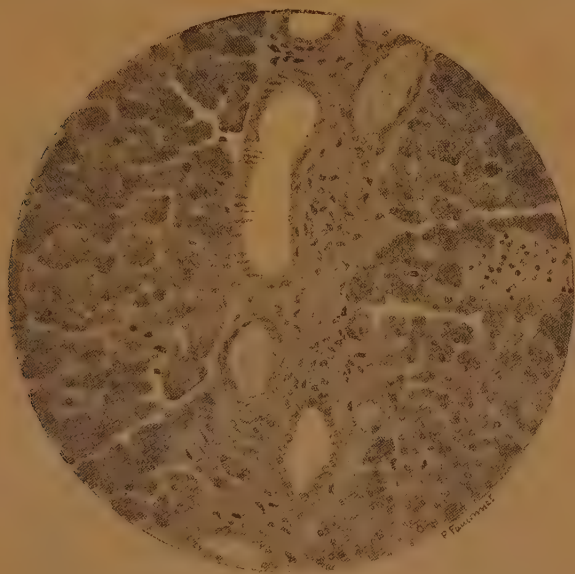


FIG. 10. — Tuberculose intestinale du pancréas. — Objectif 6.
Ocul. 2. Stiassnie.

Réaction interstitielle périvasculaire et péricanaliculaire.

aux globules rouges, pénétrant dans l'intervalle des acini qui avaient subi la dégénérescence acidophile. De même, nous avons reconnu la congestion et l'infiltration embryonnaire inter-acineuse sur la plupart des coupes expérimentales qui sont analysées à la fin de ce chapitre, et nous concluons en disant : *le pancréas congestif tuberculeux traduit presque toujours une réaction interstitielle*. Cette réaction interstitielle n'est point nécessairement atypique ; elle est parfois de nature épithélioïde. Dans l'intervalle des acini, on rencontre des cellules massives, globuleuses ou polyédriques, dont le proto-

plasme finement vacuolaire et très acidophile est vivement coloré en rose par l'éosine; le noyau est clair, dépourvu de nucléole, ses filaments chromatinien sont largement espacés et dans son ensemble l'élément présente une forme ovalaire ou incurvée en bissac. Nous observons encore cette réaction le long des capillaires langerhansiens. Jamais nous n'avons retrouvé de cellules géantes, mais, dans trois examens, nous avons coloré le bacille de Koch.

II. — Sur d'autres coupes histologiques, les dégénérescences cellulaires prédominent et la plus fréquente est certainement la *stéatose*. Ici, le foie est gros, pâle, de consistance pâteuse. Tout le parenchyme est lésé, atteint de surcharge et de dégénérescence graisseuse; cette lésion est surtout prononcée dans la région périportale. Notons encore la présence d'éléments lymphoïdes et de cellules lympho-conjonctives disposées le long des capillaires, car il existe presque toujours une réaction interstitielle associée.

Au niveau du pancréas, ce dernier processus constitue l'altération dominante et la stéatose demeure au second plan, sa nature et son degré exact étant difficilement appréciables à l'examen des pièces prélevées aux autopsies; toutefois, sur les coupes expérimentales des pancréas tuberculeux, la dégénérescence graisseuse nous a paru beaucoup plus accusée que sur aucun autre pancréas toxi-infectieux.

De semblables réserves doivent être faites chez l'homme, en ce qui concerne les modifications langerhansiennes. Le plus souvent, les cordons cellulaires des îlots sont fragmentés, méconnaissables et leurs cellules, franchement éosinophiles, renferment un noyau basophile fortement condensé. Cette dégénérescence acidophile des îlots, que l'on retrouve sur les pièces expérimentales, fait contraste avec la stéatose des acini.

Quant aux lésions spécifiques du parenchyme, elles nous ont paru faire défaut sur les pièces humaines. De même, nous n'avons noté qu'une seule fois, chez le cobaye, un foyer de

dégénérescence caséreuse semblant répondre par son siège à un îlot de Langerhans, mais nous ne saurions affirmer cette localisation, étant donnée la fréquence de la tuberculose ganglionnaire dans l'intervalle des lobules et dans le sein même du parenchyme pancréatique (1).

III. — Au troisième groupe des hépatites tuberculeuses

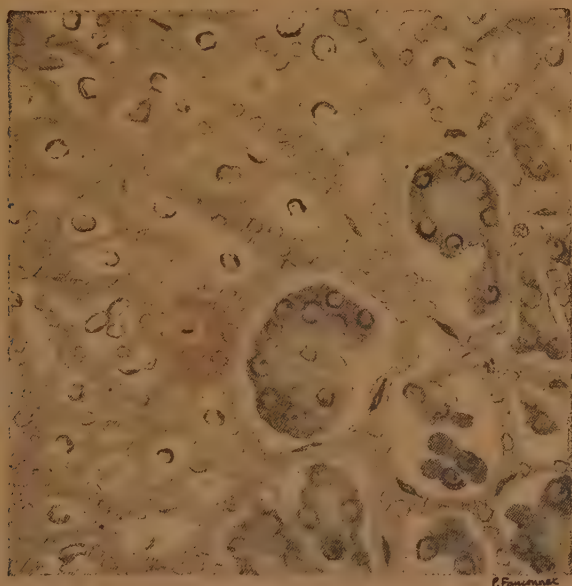


FIG. 11. — Tuberculose expérimentale du pancréas.

Immersion 1/18 ; ocul. 2. Stiasnien.

Congestion et réaction interstitielle après injection intra-pancréatique de bacilles de Koch. — Fragmentation et dégénérescence granulo-graisseuse des acini.

appartient la *cirrhose*. Nous en avons rapporté plusieurs observations, en décrivant la pancréatite au cours de la cirrhose veineuse. L'association fréquente de l'alcoolisme et de la tuberculose dans son étiologie nous explique cette confusion

(1) KLIPPEL et CHABROL, Sur la tuberculose pancréatique expérimentale. *Soc. Biologie*, 5 novembre 1910. *Revue de la Tuberculose*, décembre 1910, février 1911,

apparente et d'ailleurs, en pareil cas, les modifications du pancréas sont loin d'être aussi précises que les altérations du foie.

Habituellement, on reconnaît au premier examen la cirrhose tuberculeuse sur une coupe histologique du foie, car elle traduit la combinaison de deux altérations simultanées : la stéatose et l'hépatite interstitielle. Rien n'est plus caractéristique que ces îlots de sclérose, d'où divergent des prolongements fibrillaires, d'un aspect étoilé. Ils sont parsemés d'un grand nombre de cellules rondes, moyens mononucléaires, lymphocytes, et renferment des cellules conjonctives jeunes ou adultes ; tous ces éléments pénètrent le lobule, mais le plus souvent la sclérose reste insulaire. Le degré prononcé de la stéatose est également particulier : les cellules sont distendues par de grosses vacuoles graisseuses et leur noyau vésiculeux ne renferme que de rares caryosomes. Ce double caractère : stéatose, réaction scléreuse, définit la cirrhose tuberculeuse du foie, et la prédominance de l'un sur l'autre nous explique les formes nombreuses qui en ont été décrites.

Au niveau du pancréas, au contraire, les altérations semblent moins définies, car la sclérose représente la lésion essentielle et, sans revêtir le moindre caractère spécifique, se confond avec la cirrhose du pancréas alcoolique. Cette identité n'est peut-être pas absolue : il nous semble que la sclérose tuberculeuse est plus souvent formée de cellules lympho-conjonctives et s'accompagne d'une réaction embryonnaire plus franche. « Sclérose jeune et sclérose adulte » serait peut-être une formule schématique pour définir les deux variétés de pancréatites.

L'absence de bacilles et de lésions folliculaires est pour ainsi dire la règle : M. Carnot en a donné la preuve expérimentale. L'injection d'une quantité considérable de bacilles virulents n'aboutit pas à la production de lésions spécifiques au niveau du pancréas. Dans les premiers jours, on constate le grand nombre des éléments microbiens, mais ces

derniers disparaissent à partir du septième jour, et les coupes révèlent alors une infiltration leucocytaire intense. Plus tard, les bacilles font défaut et le tissu conjonctif s'organise.

Nous avons repris cette expérience avec une culture atténuée de bacilles de Koch, et nous avons pu comparer entre elles les différentes réactions du pancréas et du foie (Exp. n° 50). Sur le pancréas, la sclérose était diffuse ; on ne retrouvait aucune trace de bacilles ; sur le foie, la sclérose faisait entièrement défaut, tandis que la stéatose et les cellules épithélioïdes prédominaient dans la zone périportale. A ce niveau, la présence du bacille de Koch fut vérifiée par le Ziehl. Nous reviendrons plus loin sur l'histogenèse de ces lésions ; remarquons pour l'instant que la cirrhose tuberculeuse du pancréas ne présente dans son évolution aucun rapport avec le degré de la cirrhose hépatique et que l'intensité de la réaction interstitielle demeure toujours son caractère prédominant.

Un dernier point mérite de retenir notre attention : quelles sont les modifications observées au niveau des *îlots de Langerhans* dans la tuberculose hépatique ?

Nous avons rappelé, au début de ce chapitre, les travaux de MM. Salomon et Halbron. Ces auteurs ont étudié les réactions de l'îlot de Langerhans dans la tuberculose expérimentale. Sans reconnaître entièrement la théorie ancienne, qui attribue à ces éléments une origine lymphoïde, ils rapprochent leurs altérations de celles des organes lymphoïdes, comme la rate et les ganglions. D'après les auteurs, les îlots infectés par voie sanguine subissent des lésions typiques, allant de l'infiltration lymphocytaire à la dégénérescence caséuse, et des lésions atypiques, congestion ou sclérose : ces altérations existent malgré l'intégrité des cellules acineuses. Comparées aux réactions des organes lymphoïdes, tels que la rate et les ganglions, elles peuvent être de même nature, bien que moins fréquentes et moins marquées. Enfin, sans préjuger de l'origine des îlots, Salomon et Halbron ont observé que plus les

éléments étaient rapprochés de l'acinus, moins ils présentaient de réactions dans la tuberculose expérimentale.

Nos examens histologiques ne confirment pas entièrement les données précédentes. La dégénérescence caséuse des îlots de Langerhans nous paraît exceptionnelle ; par contre, lorsque nous avons constaté une réaction interstitielle, celle-ci existait aussi bien dans les capillaires inter-acineux que

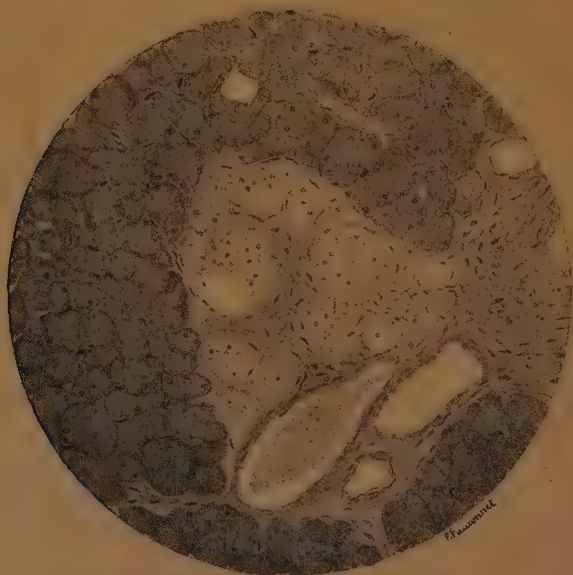


Fig. 12. — Tuberculose expérimentale du pancréas.

Obj. 6 ; ocul. 2. Stiassnie.

La réaction conjonctive des îlots de Langerhans suit les capillaires. Les éléments inflammatoires isolent de véritables segments de parenchyme. Le degré de la sclérose est en rapport avec la vascularisation, plus développée au niveau des îlots que dans l'intervalle des acini.

dans les capillaires langerhansiens. Le processus inflammatoire présente en ces deux points des caractères semblables, et nous avons vérifié à leur niveau tous les intermédiaires entre les éléments fixes du tissu conjonctivo-vasculaire, les cellules lympo-conjonctives et la sclérose organisée. Sans doute, cette métamorphose paraît plus accusée dans les îlots

de Langerhans, mais le fait est en rapport avec un de leurs caractères anatomiques prépondérants : la richesse de leur réseau vasculaire. A leur niveau, la réaction dépend de la trame interstitielle, elle n'est pas commandée par la nature des éléments cellulaires. D'ailleurs, l'homologie des îlots et des organes lymphoïdes est aujourd'hui fort contestée : la conception de Laguesse se confirme de plus en plus et l'étude de la syphilis avec Opie, l'étude du diabète avec Curtis et Gellé lui ont apporté de nouveaux arguments, en montrant les formes de transition qui rattachent l'un à l'autre l'îlot et l'acinus. De même, la transformation acino-insulaire a été observée récemment par Salomon et Halbron (1) sur le pancréas d'enfants atteints de gastro-entérite : « Certains acini, écrivent ces auteurs, présentent un aspect très particulier : les cellules perdent leur disposition normale, s'isolent les unes des autres, en formant des cordons étalés, et constituent des groupements fort difficiles à distinguer des îlots de Langerhans... Il semble qu'on assiste à des faits de passage entre l'îlot et l'acinus. »

La tuberculose, elle aussi, peut nous fournir la preuve de ces variétés intermédiaires. Nous en trouvons plusieurs exemples dans le mémoire de Gilbert et Weil. Nous observons encore ce caractère dans les cirrhoses veineuses qui relèvent à la fois de l'alcoolisme et de la tuberculose. Il existe alors une hypertrophie réactionnelle des îlots et, loin de constater l'atrophie des cordons cellulaires, étouffés par le tissu conjonctif proliféré, nous remarquons plutôt une hyperplasie de leurs éléments entre les mailles des capillaires sclérosés.

En comparant les données cliniques et expérimentales, nous pouvons conclure de cette étude :

Dans toutes les formes de tuberculose hépatique, il existe une réaction interstitielle au niveau du pancréas. Cette réaction

(1) SALOMON et HALBRON, Lésions du pancréas dans les gastro-entérites infantiles. *Soc. Biol.*, 6 juin 1908.

aboutit rapidement à la sclérose, mais le tissu fibreux n'est point toujours formé d'éléments adultes, comme la cirrhose du pancréas alcoolique. A la cirrhose tuberculeuse appartiennent surtout les éléments lympho-conjonctifs. Sa distribution est diffuse, elle suit les vaisseaux capillaires et frappe également les artères et les canaux excréteurs. Elle peut prédominer dans les îlots de Langerhans, ayant subi la dégénérescence acidophile avec condensation des noyaux, mais le plus souvent les îlots hyperplasiés se rapprochent par leurs formes de transition des cellules acineuses et s'éloignent ainsi d'une morphologie pseudo-lymphoïde qui a pu faire comparer leurs réactions à celles de la rate et des ganglions.

Tels sont les caractères généraux des modifications pancréatiques ; celles-ci diffèrent entièrement des lésions tuberculeuses que l'on observe au niveau du foie. Sans doute, la forme congestive se rencontre dans les deux organes, mais les dégénérescences, en particulier la stéatose, appartiennent essentiellement au parenchyme hépatique. Le pancréas réagit alors sous l'aspect d'une cirrhose interstitielle, qui ne cadre pas avec le faible degré de l'hépatite scléreuse périportale.

Enfin, les lésions spécifiques n'évoluent point parallèlement sur les deux glandes digestives. Le foie porte souvent la signature de la tuberculose avec les nodules caséeux et les cellules géantes ; il est exceptionnel d'en percevoir les traces au niveau du pancréas, si ce n'est au niveau des amas ganglionnaires qu'il renferme. La dégénérescence cellulaire et les altérations spécifiques s'opposent ainsi à la sclérose diffuse particulière à ce dernier organe, et marquent une fois de plus les différences réactionnelles qui séparent les deux parenchymes.

OBSERVATIONS

I. — Injections intra-hépatiques de bacilles de Koch :

Exp. n° 6. — Lapin : 3.500 grammes. Le 10 juillet 1908, inoculation intra-hépatique d'une dilution de bacilles de Koch (une parcelle de

culture sur pomme de terre est diluée dans 40 centimètres cubes de bouillon). On injecte une goutte de la dilution en quatre points différents du parenchyme. L'animal meurt le 15 juillet.

Examen histologique. — Foie : Très forte réaction inflammatoire au niveau de l'espace porte. Sclérose et angiocholite de date ancienne (coccidiose), mais, au sein du tissu scléreux, on aperçoit des cellules fusiformes et anguleuses. En plusieurs points, on note des amas de cellules épithélioïdes. Les noyaux des cellules hépatiques sont vacuolaires, sans nucléole, le protoplasme est légèrement granuleux.

Pancréas : Congestion capillaire et réaction interstitielle manifestes. Les fibres collagènes, les cellules fusiformes et anguleuses dissocient les cellules acineuses. La réaction inflammatoire prédomine autour des artères et des veines. Les canaux excréteurs présentent un épithélium desquamé et proliféré ; leurs parois sont infiltrées de cellules rondes, principalement autour des vaisseaux qu'elles renferment. Les cellules acineuses sont segmentées ; leur portion basale est très réduite, leur noyau vacuolaire.

Les îlots de Langerhans sont remplis d'éléments inflammatoires.

Exp. n° 7. — Lapin : 2.000 grammes. Le 20 juillet 1908, expérience analogue à la précédente. Amaigrissement rapide. Mort le 21 septembre ; poids : 1.500 grammes.

AUTOPSIE. — Nombreuses granulations disséminées à la surface du péritoine et gros amas caséux englobant le foie, le péricarde et le poumon droit, qui a complètement disparu. Le cœur est enfoui dans une véritable gangue fibro-caséuse.

Examen histologique. — Foie : Congestion et forte dislocation des travées. Angiocholite, mais en outre cellules anguleuses et fusiformes rayonnant autour de l'espace porte, pour envahir les capillaires du lobule. En plusieurs points, véritables amas de cellules épithélioïdes. Les noyaux hépatiques sont vésiculeux et présentent une tache blanche centrale. Faible dégénérescence granuleuse du cytoplasme.

Pancréas : Fragmentation énorme des acini et forte rétraction des cellules dont la portion basale à presque complètement disparu. Acidophilie du cytoplasme. Noyaux condensés, basophiles.

Noter principalement : la congestion des capillaires et la réaction inflammatoire du tissu interstitiel. Les cellules fusiformes, anguleuses ou polyédriques infiltrant la paroi des vaisseaux et des canaux excréteurs ; elles envahissent les îlots de Langerhans.

Exp. n° 20. — Lapin : 3.000 grammes. Expérience analogue aux précédentes. Survie du 16 juillet au 15 décembre 1908.

AUTOPSIE. — Foie grisâtre, couvert de petites granulations. Tubercules pulmonaires. Le pancréas paraît normal.

Examen histologique. — Foie : Forte congestion et dislocation de travées hépatiques. Réaction interstitielle : cellules rondes et cellules épithélioïdes. Cytoplasme granuleux, noyaux vacuolaires conservant leur nucléole.

Pancréas : Beau type de sclérose inter-acineuse. Les cellules fusiformes et anguleuses suivent les capillaires et les vaisseaux congestionnés. Elles infiltrent la paroi des canaux excréteurs. Ces éléments se retrouvent dans les îlots de Langerhans. On note encore la fragmentation des acini, dont les cellules isolées, en flamme de bougie, ne conservent qu'une mince couronne de cytoplasme basophile. Le noyau est très condensé et fortement basophile.

Exp. n° 21. — Lapin : 3.000 grammes. Expérience analogue aux précédentes. Survie du 16 juillet 1908 au 23 mai 1909. Sacrifié par saignée.

AUTOPSIE. — Le foie renferme quelques nodules fibreux. On ne constate aucune trace de péritonite sous-hépatique.

Examen microscopique. — Foie : Très légère dégénérescence granuleuse. Angiocholite ancienne.

Pancréas : Sensiblement normal.

Exp. n° 54. — Chien griffon : 5.000 grammes. Tuberculose via-splénique.

On dilue quelques gouttes d'une culture de bâcilles de Koch sur bouillon glyciné dans une solution d'eau physiologique. On injecte 5 centimètres cubes de cette dilution dans la veine splénique de l'animal; Survie : 24 heures. 17 novembre 1908.

AUTOPSIE. — Le lobe gauche du foie est très congestionné. Le pancréas paraît normal.

Examen histologique. — Foie : Congestion et dislocation trabéculaire. Réaction inflammatoire au voisinage de l'espace porte. Le parenchyme est, à ce niveau, fortement basophile. La zone centro-lobulaire est, au contraire, acidophile. Dégénérescence granuleuse du lobule.

Pancréas : Congestion des veines et des capillaires. Absence de réaction inflammatoire. On note surtout des lésions cellulaires : acidophilie, vacuolisation du cytoplasme et des noyaux.

Exp. n° 73. — Cobaye : 400 grammes. Le 16 janvier 1909, on injecte en quatre points du parenchyme hépatique dix gouttes d'une culture sur bouillon, tuée par la chaleur. Survie : 3 jours.

Examen histologique. — Foie : Congestion et dégénérescence. Réaction inflammatoire : polynucléaires dans la zone périlobulaire.

Pancréas : Congestion et présence de cellules fusiformes ou anguleuses au niveau des capillaires et dans l'intervalle des acini. Fragmentation légère du parenchyme.

Ilots de Langerhans volumineux et très nombreux. Les caractères de leurs éléments les rapprochent des cellules centro-acineuses.

Sclérose péricanaliculaire.

II. — Inoculations sous-cutanées de bacilles de Koch.

A. — *Les six cobayes*, dont nous rapportons les observations, ont été inoculés dans des conditions identiques :

1° Ils ont reçu en injection sous-cutanée un centimètre cube d'une culture de bacilles de Koch sur bouillon glycérimé, culture âgée de six semaines ;

2° Les jours suivants, ils ont subi une injection sous-cutanée de lécithine, suivant la méthode indiquée par Claude et employée plus tard par Gougerot (lécithine : 0,01 cgr.; vaseline 1 cmc.).

Exp. n° 60. — Cobaye : 500 grammes. 30 novembre 1908. Survie : 24 heures.

Examen histologique. — Foie : Très congestionné, infiltré de cellules lymphoïdes. Forte dégénérescence granuleuse.

Pancréas : Intéressant par la réaction des ilots de Langerhans : ces éléments très volumineux sont envahis par des cellules fusiformes, lympho-conjonctives, qui suivent les capillaires congestionnés. En certains points, les éléments inflammatoires isolent de véritables segments de cellules langerhansiennes et subdivisent les ilots.

La même réaction lympho-conjonctive s'observe autour des canaux excréteurs. Congestion des vaisseaux capillaires. Les acini sont en légère dégénérescence granuleuse.

Exp. n° 61. — Cobaye : 450 grammes. 30 novembre, 7 décembre 1908.

AUTOPSIE. — Liquide citrin et vascularisation du péritoine. Le foie est couvert de fausses membranes. Sa coloration est brun grisâtre. Le pancréas est très congestionné.

Examen histologique. — Foie : Congestion, réaction lymphoïde, dégénérescence granuleuse.

Pancréas : Forte réaction lympho-conjonctive rappelant la description précédente.

Exp. n° 62. — Cobaye : 250 grammes. 30 novembre, 9 décembre 1908.

AUTOPSIE. — Foie brun grisâtre, sans granulations. Péritonite sous-hépatique.

Examen histologique. — Foie : Forte dégénérescence granuleuse du cytoplasme et des noyaux ; congestion légère et faible réaction inflammatoire.

Pancréas : Réaction lympho-conjonctive autour des canalicules et dans l'intervalle des acini. Peu de congestion.

Fragmentation et dégénérescence de la zone basale des acini.

Exp. n° 63. — Cobaye : 450 grammes. 30 novembre, 9 décembre 1908.

AUTOPSIE. — Identique à la précédente.

Examen histologique. — Foie : Légère congestion, réaction lymphoïde, dégénérescence granuleuse du cytoplasme. Noyaux vacuolaires.

Pancréas : Congestion et réaction inter-acineuse ; par contre les îlots de Langerhans restent sensiblement normaux.

Légère dégénérescence granuleuse des acini.

Exp. n° 64. — Cobaye : 600 grammes. 30 novembre, 9 décembre 1908.

AUTOPSIE. — Péritonite très accusée, mais en outre granulations à la surface du foie, qui est brun grisâtre et recouvert de fausses membranes.

Examen histologique. — Foie : Congestion, follicules épithélioïdes. Dégénérescence granuleuse.

Pancréas : Forte réaction lympho-conjonctive au niveau des capillaires congestionnés et des îlots de Langerhans volumineux. Fragmentation légère des acini, sclérose des canaux excréteurs.

Exp. n° 65. — Cobaye : 450 grammes. 30 novembre 1908, 24 mai 1909.

AUTOPSIE. — Péri-hépatite, foie jaunâtre et gras. Masse intestinale couverte de fausses membranes.

Examen histologique. — Foie : Forte dégénérescence granuleuse du cytoplasme, peu de congestion, pas de sclérose.

Pancréas : Cellules lympho-conjonctives le long des vaisseaux capillaires. Pas de lésions des canaux excréteurs.

On remarque surtout la fragmentation des acini et la dégénérescence granulo-grasieuse des cellules, qui sont remplies de petites vacuoles. Leur noyau est clair, vésiculeux, sans nucléole.

Exp. n° 98. — Cobaye : 400 grammes. Le 1^{er} mai, l'animal reçoit en injection sous-cutanée 4 centimètres cubes d'un liquide provenant d'une pleurésie tuberculeuse ; il meurt le 6 juin, ayant maigri de 100 grammes.

AUTOPSIE. — Les organes thoraciques et abdominaux sont couverts de granulations.

Examen histologique. — Foie : Congestion très prononcée mais en outre forte réaction au niveau de l'espace porte et dans l'intervalle des travées hépatiques. Les polynucléaires prédominent. On rencontre également des cellules irrégulières, anguleuses, aux filaments chromatiniens faiblement colorés. Véritables amas de cellules épithélioïdes. De place en place, néo-canalicules.

Les lésions cellulaires consistent en la dégénérescence granuleuse et la vacuolisation des noyaux ; certains sont cependant condensés et basophiles.

Pancréas : Évolution scléreuse. Les fibres collagènes et les cellules fusiformes se disposent dans l'intervalle des acini, le long des capillaires congestionnés. La paroi des vaisseaux et des canaux excréteurs est scléreuse. Une couronne de cellules rondes les entoure. De place en place, amas de cellules épithélioïdes, plus rares qu'au niveau du foie. Le bacille de Koch peut être décelé par le Ziehl.

Les îlots de Langerhans sont raréfiés et acidophiles. Les capillaires qui les sillonnent sont congestionnés et renforcés par des fibres collagènes. Les acini, très granuleux, rétractés ont une coloration acidophile. Leur zone basale est irrégulière, déchiquetée.

B. — Exp. n^{os} 101 à 109. — Lot de 9 cobayes ayant reçu en injection sous-cutanée 3 gouttes de pus tuberculeux, provenant d'un abcès froid coxalgique non traité (le 16 décembre 1908).

Nous ne retiendrons ici que quatre observations :

Cobaye n^o 104 (11 janvier 1909). — Pancréas : Congestion des vaisseaux et des capillaires, réaction lymphoïde pericanaliculaire. A la périphérie de la glande, tissu scléreux et cellules lympho-conjonctives, quadrangulaires ou polymorphes, envahissent les capillaires interacineux. Pas de ganglions adjacents.

On remarque surtout l'hyperplasie des îlots de Langerhans, belles figures de transition présentant, au centre des îlots, des amas d'acini. Réaction scléreuse langerhansienne ; stéatose des acini, très nette ; noyaux vacuolaires.

Cobaye n^o 106 (21 janvier). — Pancréas : Pas de ganglions macroscopiques. Notable épaississement fibreux péricanaliculaire : infiltration lymphoïde de la paroi des canaux excréteurs. Acini basophiles, peu fragmentés. Îlots de Langerhans volumineux, sans figures de transition, dégénérescence acidophile de leurs éléments et condensation des noyaux. Congestion capillaire et faible réaction interstitielle.

Cobaye n° 107 (9 février). — Pancréas: Au milieu de la coupe, on remarque un gros ganglion, dont le centre, nécrosé, a subi la dégénérescence acidophile; sa périphérie est représentée par une couronne de lymphocytes et une coque fibreuse, infiltrée elle-même de cellules épithélioïdes.

Dans le parenchyme glandulaire, on note une légère congestion des vaisseaux capillaires et une réaction interstitielle d'éléments embryonnaires. — L'épithélium des canaux excréteurs a proliféré, et leur paroi est envahie par les cellules inflammatoires. Les acini stéatosés ont une portion basale très réduite, leurs noyaux sont vacuolaires.

Les îlots de Langerhans, volumineux, ne présentent qu'un petit nombre de figures de transition; il sont le siège d'une réaction embryonnaire; dégénérescence acidophile de leurs éléments.

Cobaye n° 114 (14 février). — Pancréas: Très intéressant par la dégénérescence acidophile des acini, qui se poursuit en bandes étroites, irrégulières, à la périphérie des îlots de Langerhans. Par intervalle, les éléments glandulaires sont encerclés de tissu conjonctif. Forte réaction interstitielle, cellules embryonnaires, polymorphes, épithélioïdes.

CONSULTER POUR LA BIBLIOGRAPHIE DE LA TUBERCULOSE DU PANCRÉAS

CARNOT, *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1897; thèse de Paris, 1898.

GILBERT et WEIL, Étude anatomo-pathologique de la tuberculose du foie et du pancréas. *Arch. de méd. expér.*, 1902.

KLIPPEL et CHABROL, Sur la tuberculose du pancréas. *C. R. Soc. de Biologie*, 5 novembre 1910. — *Revue de la tuberculose*, décembre 1910; fév. 1911.

LÉFAS, *Arch. gén. de méd.*, septembre 1900.

LOHEAC, Thèse de Paris, 1895.

PALLIER, Thèse de Paris, 1892.

SALOMON et HALBRON, *Assoc. franc. pr. avanc. des Sciences*. Reims, 16 août 1907. — Lille, 2 août, 1909. *Revue de médecine*, juin 1910.

CHAPITRE VII

§ 1. — Le pancréas dans la syphilis hépatique.

Les lésions hérédo-syphilitiques du pancréas ont fait l'objet de recherches approfondies, et les travaux de Birch-Hirschfeld et de Schlesinger nous en donnent une vue d'ensemble. Par contre, l'étude comparée de la syphilis du foie et du pancréas n'a pas été entreprise et si, M. Menetrier (1) mentionne que ce dernier organe ne présente aucune lésion dans l'hépatite syphilitique, la plupart des observations, publiées en ces dernières années à la Société médicale des Hôpitaux, ne fournissent à son sujet aucun renseignement bien précis. Nous consacrons un chapitre à l'hépto-pancréatite syphilitique, en évitant de résumer les faits connus qui appartiennent à la description de la syphilis du pancréas.

Une observation, que nous avons recueillie dans le service de M. Klippel, est à la base de cette étude.

Observation. — La malade, atteinte de congestion pulmonaire, vient mourir à l'hôpital Tenon. A l'autopsie, on découvre un foie sclérogommeux et le simple examen macroscopique permet de diagnostiquer la syphilis.

La *face supérieure du foie* est de coloration normale; elle est régulière et son bord antérieur n'est pas échancré, mais le bord postérieur adhère fortement au diaphragme et, pour libérer le parenchyme hépatique, on est obligé de sectionner un fragment de ce muscle. On reconnaît alors, dans le voisinage de l'adhérence, une véritable périhépatite qui s'étend sur cinq travers de doigt. Le tissu fibreux, blanc, laiteux, se déprime en son centre, marquant un véritable sillon sur

(1) MENETRIER, Foie syphilitique, gomme et cirrhose, avec hypersplénomégalie. *Bull. soc. méd.*, n° 22, 1900.

lequel prennent naissance des ramifications moins profondes. Les dépressions cicatricielles de l'écorce hépatique pénètrent dans la profondeur même de l'organe, et une coupe antéro-postérieure permet d'apprécier leur étendue et leur direction. Le tiers supérieur de la coupe est occupé par une masse jaunâtre, dont la couleur et la consistance rappellent le mastic desséché. Une bande fibreuse limite cette masse à sa périphérie et constitue le point de départ des tractus membraneux qui pénètrent le parenchyme. Comme dimensions, la gomme répond à 8 centimètres en hauteur sur 6 environ de largeur. Elle atteint le volume d'une grosse orange. Presque en contact avec la tumeur, dont la séparent 3 centimètres environ, un nodule de dimensions plus restreintes siège au centre même du lobe droit. Son volume est celui d'une noix. Le parenchyme du lobe gauche semble normal par sa couleur et sa consistance. L'examen histologique confirme le diagnostic de syphilis : la coque qui entoure le lobule gommeux est formée de tissu fibreux et lamellaire ; ce tissu renferme de nombreux capillaires, remplis de globules rouges et entourés d'éléments embryonnaires. Les artérioles traduisent des lésions manifestes de péri-artérite et d'endartérite bourgeonnante. Les cellules du lobule congestionné sont en hyperplasie.

Cependant, le *pancréas* semble normal à l'examen macroscopique. Il pèse 95 grammes et offre une teinte gris rosé. Sa consistance est ferme et la coupe n'indique point la sclérose interstitielle.

Au microscope, on remarque immédiatement le grand nombre et le volume des flots de Langerhans. Ces éléments ne sont pas encapsulés par le tissu conjonctif, ils se continuent à leur périphérie avec les travées acineuses, mais leur coloration très claire permet de les reconnaître sur le fond uniforme de la préparation, et c'est là peut-être leur seul caractère distinctif, car il existe toutes les formes de transition entre l'acinus et l'îlot. Le tissu conjonctif a proliféré le long des capillaires langerhansiens ; il est composé de fibrilles très fines et d'éléments fusiformes. Ce processus segmente les travées des flots ; les réseaux trabéculaires qui sont cloisonnés, enroulés comme les acini, continus avec eux, identiques par leurs noyaux, tendraient à se confondre avec le parenchyme, si la teinte acidophile de leur cytoplasme n'établissait une différence bien tranchée.

Les acini sont également hypertrophiés : on remarque en leur centre la prolifération des cellules centro-acineuses. De même, certains d'entre eux se disloquent et perdent leur forme circulaire. Un réseau de cellules allongées se constitue parmi les acini normalement enroulés. Ce réseau longitudinal est limité par les mailles des

vaisseaux capillaires, et la rangée des cellules ainsi disposées vient aboutir au contact d'un îlot de Langerhans : *Évolution de l'acinus vers l'îlot, involution de l'îlot vers l'acinus*, tels sont les processus que l'on observe sur une même coupe histologique. Cependant, un caractère prédomine en tous les points de la préparation : les capillaires inter-

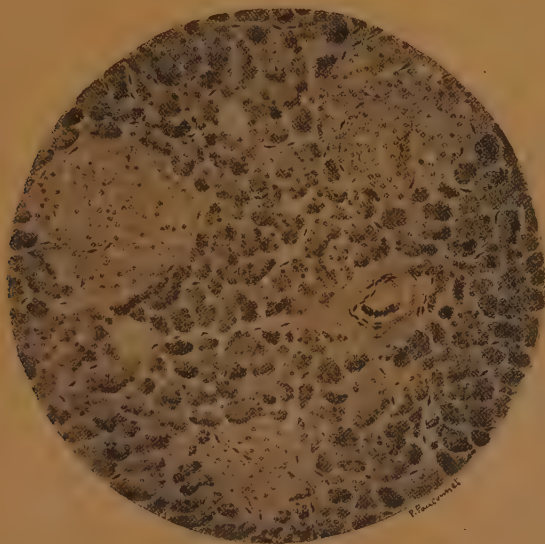


FIG. 13. — Le pancréas dans la syphilis hépatique. Obj. 6; ocul. 2. Stiasnie. On remarque le grand nombre et le volume des îlots de Langerhans, l'épaississement fibreux d'un canalicule, la réaction interacineuse et langerhansienne des cellules fusiformes.

stitiels sont le siège d'une véritable réaction inflammatoire. Les cellules fusiformes affectent une topographie capillaire, langerhansienne, inter-acineuse, plus rarement intra-acineuse. Enfin, les canaux excréteurs traduisent un épaississement conjonctif de leur paroi; on remarque de nombreux canalicules, et la sclérose diffuse prédomine encore le long des espaces interlobulaires.

Hyperplasie des îlots et des acini, formes de passage entre ces deux éléments, sclérose jeune des vaisseaux capillaires, épaississement conjonctif des canalicules, voilà le résumé de cette observation anatomique.

Rapprochant rapidement ces caractères de la description actuelle du pancréas hérédosyphilitique, nous voyons l'im-

portance de la péri-canaliculite et de la sclérose diffuse; nous notons également la pénétration conjonctive des îlots de Langerhans, signalée déjà par Gellé et Leclercq, tandis que la multiplicité anormale des îlots est mise en lumière par Kimla. Faroy confirme ces données dans sa thèse.

Cependant, Opie et Pearce insistent sur les connexions des éléments langerhansiens avec le tissu glandulaire, développant ainsi pour la syphilis l'opinion de Laguesse: « Les îlots de Langerhans, écrit Pearce, naissent d'une prolifération et d'une différenciation des cellules des tubuli sécréteurs primitifs », et le même auteur considère comme un canal excréteur atrophié les travées cellulaires dont nous avons noté la disposition rectiligne.

Quelle est la signification de l'hypertrophie langerhansienne dans la syphilis pancréatique? Est-elle comparable à l'hypertrophie analogue que l'on observe dans la tuberculose et dans certaines formes de diabète? Est-on en droit de se demander, avec Kimla, s'il ne s'agit point d'un processus réactionnel de défense?

Quelle que soit la valeur de ces hypothèses, l'hyperplasie si manifeste du parenchyme pancréatique fait contraste avec les lésions dégénératives du foie, lorsqu'on compare entre elles les altérations des deux glandes digestives, dans l'observation précédente.

CONSULTER POUR LA BIBLIOGRAPHIE DE LA SYPHILIS DU PANCRÉAS :

- BIRCH-HIRSCHFELD, *Lehrbuch der pathologischen Anatomie*, Leipzig, 1895, Bd. II, p. 770.
- CARL HUBER, *Arch. f. Heilk.*, 1878.
- FAROY, *le Pancréas et la parotide dans l'hérédosyphilis*. Thèse de Paris, G. Steinheil, 1909.
- GELLÉ et LECLERCQ, Le pancréas dans la syphilis héréditaire. *Écho méd. du Nord*, 1^{er} novembre 1908.
- KIMLA, *Wiener mediz. Wochenschrift*, 1905, n° 31.
- OPIE, *Journal of the Boston Society of Med. Sc.*, juin 1900, n° 10.
- SCHLESINGER, *Virchow's Arch.*, 1898, Bd. CLIV, p. 501.
- STEINHAUS, *Soc. anatomo-patholog. belge*, 8 mars 1907, in *Presse méd.*, avril 1907.
- TROLLER, *Essai sur le diabète sucré syphilitique*. Thèse de Paris, 1905.

§ 2. — Le pancréas dans le cancer primitif du foie.

On connaît la fréquence des métastases cancéreuses au niveau du foie dans le cancer primitif du pancréas. Inversement, le cancer primitif du foie est-il susceptible d'envahir secondairement le pancréas?

Les observations nombreuses que nous avons analysées semblent répondre à cette question par la négative. Nous avons parcouru les cas publiés par Frerichs, Murchinson, nous avons relu le mémoire de Hanot et Gilbert : tous ces travaux indiquent l'intégrité du pancréas dans le cancer primitif de la glande hépatique. Des faits isolés, comme celui de Lépine, mentionnent tout au plus : « Le pancréas est normal, mais sa tête est entourée d'une masse cancéreuse irrégulière, qui est facilement reconnue à la coupe comme une agglomération de ganglions lymphatiques, soudés entre eux mais distincts. Ces ganglions se continuent sans interruption avec d'autres ganglions également dégénérés, situés haut dans l'épiploon gastro-hépatique et jusqu'au hile du foie. » L'adénopathie cancéreuse péri-pancréatique résume toutes les lésions; encore n'est-elle point constante.

Nous avons eu l'occasion d'examiner le pancréas dans un cas de cancer primitif du foie. Cette étude nous a permis de comparer l'une à l'autre la désorientation des travées hépatiques et l'hyperplasie des acini et des îlots de Langerhans, l'observation nous a paru intéressante par ces derniers caractères, nous la résumons dans ses grandes lignes :

Observation — Le malade, ancien éthylique et paludéen, accuse depuis six mois un amaigrissement extrême ; les téguments présentent une teinte bronzée, les conjonctives sont subictériques, et les urines renferment de l'urobiline en notable quantité. Cependant, l'abdomen paraît très sensible à la palpation, qui réveille, dans l'hypocondre droit, une véritable douleur. Le malade meurt au cours d'une pleurésie hémorragique.

Il s'agit d'un *adéno-cancer du foie avec cirrhose* : à l'autopsie, on reconnaît que l'abdomen ne renferme aucune métastase néoplasique. La muqueuse digestive paraît normale en toute son étendue. Seules, deux bosselures, situées à la face supérieure du foie, attirent l'attention par leur teinte rouillée et leurs suffusions hémorragiques. Le foie pèse 2 kilogrammes. Les voies biliaires sont perméables. La coupe du parenchyme hépatique montre l'existence d'une véritable coque fibreuse autour de chaque nodosité.

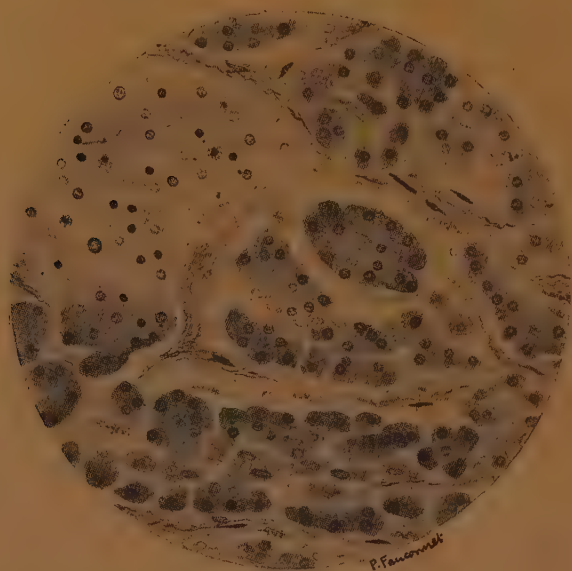


FIG. 14. — Pancréatite dans un cas d'adéno-cancer du foie avec cirrhose. Obj. 8, ocul. 2. Sliassnie.

Hyperplasie acineuse et langerhansienne. Transition de l'acinus à l'îlot. Sclérose interacineuse.

Histologiquement, les nodules néoplasiques sont constitués de trabécules cellulaires à disposition concentrique. Les trabécules se composent de cellules polyédriques très inégales dans leurs dimensions ; quelques-unes contiennent des noyaux énormes et l'on observe toutes les formes de passage entre le noyau normal et le noyau cancéreux. Le stroma est constitué par des fibres adoltes, infiltrées de véritables amas pigmentaires. Dans l'intervalle des nodules, le parenchyme congestionné semble normal, mais cependant hyperplasié.

Au niveau du pancréas, le tissu scléreux et la pigmentation appa-

raissent tout d'abord comme les lésions principales. Les cellules fusiformes suivent les capillaires et prédominent autour des vaisseaux congestionnés. Mais on remarque le volume et l'hypertrophie considérable des îlots de Langerhans ; des figures de transition rattachent ces éléments aux acini, et le parenchyme lui-même traduit une hyperplasie anormale. Les noyaux sont volumineux, les cellules centro-acineuses ont proliféré, bien que nulle part on ne puisse affirmer la désorientation cellulaire.

La figure ci-jointe nous montre ces caractères essentiels. Nous reviendrons plus loin sur leur signification. Dès maintenant, leur description nous laisse entrevoir un parallèle entre les lésions néoplasiques du foie et l'hyperplasie pancréatique. Dans les deux glandes, le tissu interstitiel réagit en donnant la sclérose, mais la réaction porte encore sur les éléments parenchymateux et il existe au niveau du pancréas l'indice d'une hyperactivité cellulaire qui n'aboutit pas à la désorientation, si manifeste au niveau du foie.

§ 3. — Le pancréas dans l'ictère grave.

La dégénérescence du pancréas est particulièrement profonde au cours de l'ictère grave, et le travail de M. Sacquepée (1) l'a bien mise en relief :

« Sans doute, l'expression clinique de la suppression fonctionnelle du pancréas nous échappe totalement ; on ne sait ce qui peut lui appartenir, tant le syndrome des organes mieux connus, foie et rein surtout, accapare toute l'attention et relègue à l'arrière-plan ce qui ne lui revient pas... » Dans l'observation de M. Sacquepée, le foie présentait de profondes lésions parenchymateuses, atrophie cellulaire et dégénérescence vitreuse, tandis qu'au niveau de l'espace porte l'infiltration embryonnaire semblait peu prononcée. — Le pancréas, dur et fortement teinté par la bile, était le siège d'altérations histologiques. L'auteur insiste sur un produit anormal que renfermaient les acini : « réfringent, prenant facilement les colorants acides, ce produit ne con-

(1) SACQUEPÉE, Contribution à l'étude de l'ictère grave primitif. *Archives méd. exp.*, 1902, p. 485.

tenait aucune granulation et n'offrait trace ni de noyaux, ni de stroma ». L'épithélium de l'acinus, légèrement abrasé, était acidophile; le noyau paraissait intact. La congestion et l'exsudation capillaire des globules blancs semblaient très discrètes, mais les canaux excréteurs paraissaient notablement altérés, leur lumière étant obstruée par un épithélium desquamé, normal ou dégénéré et par un grand nombre de leucocytes.

Nous avons pratiqué l'examen histologique du pancréas dans un cas d'ictère grave, assez curieux par son étiologie: Le malade, victime d'un empoisonnement, avait absorbé un liniment qui renfermait de l'essence de térébenthine. Les jours suivants, apparurent un ictère intense, un état typhique, des hémorragies multiples, tandis que la température s'élevait à 40°. D'autres caractères rendirent intéressante cette observation clinique. Le purpura, une anémie rapide, la présence d'une réaction myéloïde nous firent mesurer la résistance globulaire: celle-ci sembla normale; elle ne fut recherchée, il est vrai, qu'avec le sang total.

Cette étude fut le point de départ de recherches expérimentales et l'injection sous-cutanée de térébenthine nous permit, dans la suite, de réaliser sur le chien un véritable processus hémolytique:

Avant l'injection sous-cutanée de térébenthine		12 heures après l'injection de 8 centimètres cubes
Hémolyse initiale.	50	66
— franche	46	60
— totale	40	46

Nous ne retiendrons pour l'instant que les lésions histologiques observées au niveau du pancréas et du foie.

Le foie du malade était hypertrophié; les cellules et les noyaux parurent en hyperplasie; l'infiltration pigmentaire sembla discrète. Par contre, l'espace porto-biliaire était le siège d'une forte réaction inflammatoire, les polynucléaires et les cellules rondes constituant de véritables abcès.

Le pancréas correspondant avait subi une dégénérescence complète de son parenchyme : on ne retrouvait nulle trace des noyaux ou des îlots de Langerhans ; les acini fragmentés étaient acidophiles, le tissu scléreux faisait entièrement défaut.

Chez l'animal, il nous fut possible d'apprécier par une fixation rigoureuse les modifications cytolytiques des deux parenchymes : voici d'ailleurs le compte rendu de notre examen histologique :

Exp. n° 43. — Chien noir : 8 kilogrammes. Injection sous-cutanée d'essence de térébenthine. Le 10 décembre 1908 : 8 centimètres cubes. L'animal est sacrifié le 13 décembre.

Examen histologique. — (Après fixation au Laguesse et coloration suivant la méthode de Galeotti.)

Foie : Congestion très prononcée, dislocation complète des travées hépatiques. Infiltration pigmentaire au centre du lobule.

Dégénérescence granuleuse du cytoplasme. Hyperplasie, vacuolisation des noyaux. Absence de réaction inflammatoire interstitielle.

Pancréas : Très forte congestion. Fragmentation extrême des acini.

Les cellules segmentées, irrégulières, sont en dégénérescence granuleuse. Noyaux vésiculeux, sans nucléole.

Îlots de Langerhans très rares. Leurs noyaux sont fortement condensés. Absence de réaction interstitielle et d'infiltration pigmentaire.

De même, nous avons eu l'occasion d'examiner le pancréas de 30 animaux, au cours de recherches expérimentales poursuivies avec M. Gilbert sur l'intoxication par la toluyène diamine, le chloroforme, l'huile phosphorée.

Ici encore, nous avons observé la fragmentation des acini, la dégénérescence granuleuse de leur cytoplasme et des îlots de Langerhans, l'hyperplasie et la vacuolisation des noyaux. Les capillaires congestionnés ne renfermaient aucun élément inflammatoire.

Nous rapportons ces faits à titre de documents : Dans leur ensemble, ils n'attribuent aucun caractère spécifique aux lésions du pancréas au cours de l'ictère grave, et leur étude se rattache étroitement au chapitre des toxi-infections sanguines.

§ 4. — Le pancréas dans les hépatites aiguës, interstitielles et parenchymateuses.

Pour ne point morceler notre description, nous étudierons sous ce titre les lésions le plus souvent associées que présente le pancréas dans l'abcès du foie et l'hépatite toxi-infectieuse.

I. — Les pancréatites dans l'abcès du foie.

A. — Nous n'insisterons pas sur les abcès multiples dont les deux glandes peuvent être le siège au cours des pyohémies ; les nodules inflammatoires, d'origine hématogène, se produisent dans leur trame conjonctivo-vasculaire comme au niveau des différents organes, et leur description ne présente aucun intérêt.

B. — Mais l'inflammation se localise parfois sur les deux parenchymes et, lorsque l'abcès du foie coexiste uniquement avec l'abcès du pancréas, il s'agit en général d'une angiocholite et d'une angio-pancréatite suppurées. Ces faits, qui montrent bien la solidarité pathologique des deux glandes, ont pour causes habituelles la lithiasie et le cancer des voies biliaires.

L'observation de Atkinson est à ce sujet fort démonstrative (1). L'arrêt du calcul biliaire au confluent des canaux cholédoque et pancréatique avait déterminé l'obstruction des deux conduits, avec ictère et pancréatite. A l'autopsie, on vérifia l'existence d'abcès volumineux, transformant les deux organes en deux masses spongieuses.

D'autres exemples nous sont fournis par les néoplasmes biliaires, vatriens ou pancréatiques. Dans un cas de MM. Gilbert et Garnier, il s'agissait d'un cancer de la vésicule biliaire avec compression du cholédoque ; à la coupe, les canalicules

(1) Nous empruntons ces exemples à la Monographie de M. CARNOT.

paraissaient dilatés et l'on faisait sourdre par la pression un liquide louche et jaunâtre.

C. — Les variétés précédentes représentent deux formes bien distinctes de l'abcès du foie : l'*abcès pyohémique* et l'*abcès biliaire*. Dans l'une et l'autre, on peut observer une collection purulente au niveau du pancréas. Il n'en est point de même dans le troisième type des hépatites avec suppuration : *le gros abcès du foie, consécutif à la dysenterie, s'accompagne rarement d'abcès du pancréas.*

Cependant, il existe une véritable pancréatite au cours de la dysenterie, avec abcès du foie. Nous avons pu le constater chez un Italien, mort de dysenterie amibienne à l'hôpital du Bastion 29 :

La région sous-phrénique était le siège d'un *abcès volumineux*, qui avait pris naissance à l'intérieur du lobe gauche et refoulait la face inférieure du diaphragme. Dans la paroi de l'abcès, l'examen histologique révéla des amibes. Ces parasites occupaient d'ailleurs en grand nombre de petits nodules inflammatoires, développés à la surface du poumon droit.

Le *pancréas* parut normal au premier examen nécropsique, et les coupes pratiquées en différentes portions de son parenchyme ne révélèrent aucun foyer de suppuration. Seul, l'examen histologique montra une forte réaction interstitielle. Des cellules rondes, mais surtout des éléments lympho-conjonctifs se distribuaient le long des capillaires congestionnés, et leur disposition était inter et intra-acineuse. Les veines étaient remplies de globules rouges. Les îlots de Langerhans, très rares et peu condensés, renfermaient des cellules fusiformes ; enfin, les canaux excréteurs contenaient un épithélium proliféré et desquamé, tandis que leurs parois accusaient un épaissement conjonctif très notable.

Nous insistons sur l'opposition manifeste qui existe dans cette observation entre l'hépatite aiguë avec abcès et la réaction scléreuse du pancréas. Elle s'explique sans doute par les voies d'infection, si différentes pour les deux organes au cours de la dysenterie ; l'infection venue par la veine porte a exercé sur le foie son action élective ; mais peut-être faut-il

accorder encore une part importante aux réactions disséminables des deux parenchymes glandulaires, et des exemples nombreux justifieront cette hypothèse dans la troisième partie de notre mémoire.

II. — Le pancréas dans les hépatites toxi-infectieuses.

Le pancréas toxi-infectieux (1) a fait l'objet d'un article d'ensemble de M. Klippel, qui a distingué plusieurs variétés de dégénérescences acineuses : la tuméfaction trouble serait la plus fréquente, ensuite viendrait la nécrose, quant à la dégénérescence granulo-graisseuse, elle représenterait une variété beaucoup plus rare.

Nous avons vérifié les données anatomiques sous le contrôle des faits expérimentaux, nos animaux étant sacrifiés par saignée et les pièces fixées immédiatement après la mort. Comme types de notre étude cytologique, nous prendrons trois infections sanguines : l'*infection éberthienne*, l'*infection diphtérique*, l'*infection streptococcique* et, successivement pour chacune d'elles, nous opposerons les données expérimentales aux renseignements fournis par l'examen nécropsique.

I. — MM. Chauffard et Ravaut ont attiré les premiers l'attention sur le pancréas *dans la fièvre typhoïde*. Une observation de pancréatite hémorragique constitue la partie essentielle de leur mémoire, mais les auteurs ont également noté l'intégrité habituelle du parenchyme glandulaire, dans la plupart des dothiéntéries où ils ont pratiqué son examen :

« On ne peut pas ne pas être frappé du degré relativement mi-

(1) KLIPPEL, Le pancréas infectieux, *Arch. gén. de Méd.*, novembre 1897. — GIRODE, Action du bacille virgule sur le foie et sur le pancréas. *Soc. Biol.*, 15 octobre 1892. — LEMOINE et LEPASSET, Pancréatite ourlienne. *Soc. méd. des Hôp.*, 1905. — CHAUFFARD et RAVAUT, Lésions du pancréas au cours de la fièvre typhoïde, *Arch. de méd. expér.*, n° 2, mars 1901. — CHARLES GARNIER, *Soc. anatom.*, novembre 1903, p. 766. — MOYNIHAN, A case of typhoidic pancreatitis. *The Lancet*, 6 juin 1903.

nime des lésions pancréatiques chez les typhiques, alors que chez ces mêmes malades le foie se montre si habituellement beaucoup plus gravement lésé. Le foie typhique, tel qu'on le constate dans les autopsies, est un foie très malade, un de ceux qui ont servi de base à l'édification du type anatomique des foies infectieux aigus. Comment donc se fait-il qu'une glande si voisine, et jusqu'à un certain point connexe, semble cependant presque épargnée? » Les auteurs remarquent encore l'hypertrophie des îlots de Langerhans : Elle est plus évidente et plus facile à reconnaître que sur le pancréas de sujets ayant succombé à toute autre maladie (hémorragie cérébrale, tuberculose pulmonaire, etc...).

Cependant, Charles Garnier rapporte à la Société anatomique l'observation d'un pancréas typhique qui traduit à la fois des modifications inflammatoires et dégénératives. « Congestion capillaire, diapédèse des globules blancs viennent s'associer à la vacuolisation des noyaux et à la dégénérescence granuleuse du cytoplasme. » L'auteur constate, lui aussi, l'hypertrophie des îlots de Langerhans.

Nous avons eu l'occasion d'examiner plusieurs pancréas typhiques et nous avons observé le caractère bien établi par MM. Chauffard et Ravaut : l'hypertrophie langerhansienne. Par contre, nous avons toujours vérifié l'existence d'une réaction interstitielle. Les capillaires congestionnés renfermaient de véritables trainées de cellules rondes, et la congestion, comme l'infiltration inflammatoire nous ont paru en rapport avec les altérations correspondantes du foie.

En ce qui concerne les lésions cellulaires, nous avons étudié leurs caractères sur des pièces expérimentales, le bacille d'Eberth ayant été inoculé par voie sanguine ou par injection intra-hépatique après laparotomie.

Les altérations cytoplasmiques que nous avons réalisées peuvent être réparties en deux groupes : tantôt, les acini sont acidophiles, finement granuleux ; ils ne renferment aucune vacuole et les colorants ne distinguent nullement la

portion basale de la zone apicale. Le noyau est alors en pycnose; parfois régulier, mais toujours condensé. Sa basophilie massive rappelle dans certains cas la coloration des lymphocytes. — Tantôt, le protoplasme est vacuolaire et conserve ses deux zones bien distinctes : alors, le noyau est pâle, vésiculeux ; les caryosomes ont disparu ; le nucléole persiste, rarement on observe des figures de caryorexie et cet ensemble correspond à la dégénérescence granulo-graisseuse.

Les deux variétés de lésions cellulaires se rencontrent dans le parenchyme hépatique, mais la deuxième est ici la plus fréquente, tandis que la condensation granuleuse semble appartenir en propre au pancréas typhique.

Nous rappelons rapidement les réactions interstitielles que nous a permis d'obtenir l'infection éberthienne expérimentale. Ces réactions accompagnent la congestion capillaire et présentent tous les degrés, jusqu'à la sclérose fibrillaire qui envahit les îlots de Langerhans et fragmente les acini. L'hyperplasie conjonctive est moins marquée au niveau du foie et, sur nos animaux, des inoculations répétées de bacilles d'Eberth n'ont jamais réalisé à elles seules la cirrhose hépatique.

Exp. n° 77. — Cobaye : 400 grammes. Injection intra-hépatique de bacille d'Eberth.

Le 16 janvier 1909, injection intra-hépatique d'une culture d'Eberth sur bouillon, tuée par la chaleur (4 centimètres cubes). L'animal est sacrifié le 18.

Examen histologique. — Foie : Forte congestion et dislocation des travées hépatiques. Réaction lymphoïde périlibilaire, périportale et intertrabéculaire. Dégénérescence granulo-graisseuse du cytoplasme et noyaux vacuolaires.

Pancréas : Légère congestion capillaire et réaction interstitielle très prononcée. On remarque la prolifération des cellules centro-acineuses qui se poursuit le long des canalicules et autour des canaux excréteurs. Les îlots de Langerhans renferment de nombreux noyaux, condensés, basophiles. Les acini ne sont pas en dégénérescence granuleuse : leurs noyaux, pourvus d'un nucléole, se distinguent nettement des cellules centro-acineuses et des éléments inflammatoires, mais les caryosomes ont disparu.

Exp. n° 14. — Lapin : 3.000 grammes. Injections sous-cutanées de

bacille d'Eberth (5 centimètres cubes en moyenne tous les 8 jours, du 20 avril au 10 novembre 1908). Sacrifié le 15 novembre.

Examen histologique. — Foie : Très congestionné; forte infiltration de polynucléaires le long des capillaires du lobule. Légers nodules inflammatoires au niveau de l'espace porte et des canalicules. Aucune trace de sclérose. Les cellules hépatiques ont un noyau clair, vésiculeux.

Pancréas. — Forte dégénérescence granuleuse du cytoplasme. État clair assez particulier; le noyau est, au contraire, fortement condensé et basophile. Congestion capillaire; début de sclérose fibrillaire fragmentant les acini.

Exp. n° 43. — Lapin 3.000 grammes. Injections sous-cutanées de bacille d'Eberth. Expérience analogue à la précédente, injections du 20 avril au 6 novembre 1908.

Examen histologique. — Foie : Gros nodules inflammatoires autour des canaux biliaires; en plusieurs points, infiltration massive de l'espace porte, mais nulle trace de polynucléaires à l'intérieur du lobule. Congestion légère. Cellules non dégénérées.

Pancréas : Congestion, sclérose interstitielle suivant les capillaires et les vaisseaux. Épaississement fibreux des canaux excréteurs.

Les îlots de Langerhans sont envahis par le tissu scléreux. Leurs noyaux sont très condensés. Fragmentation des acini; état clair des cellules; condensation basophile de leur noyau.

Exp. n° 74. — Cobaye : 300 grammes. Injection intra-hépatique de coli-bacille.

Le 16 janvier 1909, injection intra-hépatique d'une culture sur bouillon, tuée par la chaleur (1 centimètre cube). Survie 12 heures.

Examen histologique. — Foie : Très congestionné, cytolyse, dégénérescence granulo-graisseuse très accusée. Noyaux vésiculeux.

Pancréas : Congestion capillaire et réseau interstitiel de fibrine; forte diapédèse inter et intra-acineuse.

Fragmentation des acini. Cellules en dégénérescence granuleuse. Les noyaux des îlots de Langerhans sont très condensés et fortement basophiles.

II. — Nous prendrons *la diphtérie* comme deuxième exemple des hépato-pancréatites toxi-infectieuses.

Dans un cas étudié par M. Carnot (1), le microscope montrait une prolifération cellulaire considérable et de nombreuses formes de transition entre les acini et les îlots. Par intervalle, il existait une infiltration intra-acineuse de leucocytes et une dilatation anormale des vaisseaux capillaires. Ce dernier

(1) CARNOT, Thèse, 1898.

caractère est très important : la congestion capillaire a été mentionnée dans la pancréatite diphtérique par Pacchioni (1), et elle figure encore dans les observations de MM. Girard et Guillaïn (2) ; ces faits concordent bien avec les données expérimentales, puisque M. Carnot a pu reproduire la pancréatite hémorragique sous l'action locale de la toxine diphtérique.

La réaction inflammatoire des capillaires interacineux et des îlots de Langerhans vient s'associer à la congestion des vaisseaux et, chez un sujet de 5 mois, nous avons remarqué une forte infiltration embryonnaire dans la paroi des canaux excréteurs ; de même, cette infiltration se manifeste sur les pièces expérimentales que nous décrivons ci-après. Celles-ci témoignent encore de l'hypertrophie langerhansienne, mais on n'observe point tous les caractères que nous avons indiqués pour le pancréas typhique : la condensation granuleuse fait défaut, la dégénérescence granulo-graisseuse est, au contraire, plus fréquente, et elle apparaît au niveau du foie, où la congestion capillaire prédomine, comme au niveau du pancréas.

Exp. n° 78. — Cobaye : 500 grammes : Injection intra-hépatique de bacille diphtérique.

Le 16 janvier 1909, injection intra-hépatique de 3 centimètres cubes d'une culture sur bouillon âgée de 5 mois. L'animal est sacrifié le 19.

Examen histologique. — Foie : Congestionné et infiltré de cellules rondes.

Pancréas : Hypertrophie considérable des îlots de Langerhans, très vascularisés. On distingue à leur niveau de nombreuses cellules lympho-conjonctives, se distribuant suivant les capillaires et rappelant par leurs caractères les cellules centro-acineuses et les éléments inflammatoires du tissu inter-acineux. Infiltration des canaux excréteurs.

Cellules acineuses sensiblement normales.

Série de quatre lapins inoculés par la veine marginale : 2 centimètres cubes d'une culture de bacille diphtérique, datant de 48 heures :

Exp. n° 56. — Lapin : 2.000 grammes. 30 novembre-4 décembre.

Examen histologique. — Foie : Congestion très prononcée de la zone centro-lobulaire. L'espace porte est le siège de petits abcès.

(1) PACCHIONI, *Rivist. crit. de Chir. Méd.*, 1900.

(2) GIRARD et GUILLAIN, *Soc. de Biolog.*, 30 juin 1900.

Forte dégénérescence granulo-graisseuse des cellules hépatiques.

Pancréas: La réaction inflammatoire est moins manifeste. Très légère congestion. Cellules acidophiles et noyaux basophiles très condensés. Ilots de Langerhans bien conservés.

Exp. n° 57. — Lapin 2.500 grammes. 30 novembre-5 décembre 1908.

Examen histologique. — Foie: Congestion centro-lobulaire, forte dégénérescence granulo-graisseuse. Faible réaction interstitielle.

Pancréas: Congestion capillaire très accusée. Réaction leucocytaire légère. Fragmentation des acini et surtout dégénérescence granulo-graisseuse. Gros noyaux vésiculeux, sans nucléole.

Exp. n° 58. — Lapin: 2.000 grammes. 30 novembre 1908-27 février 1909. Sacrifié par saignée.

Examen histologique. — Foie: Angiocholite et sclérose de l'espace porte (coccidiose.)

Pancréas normal, pas de sclérose ni de lésions cellulaires.

Exp. n° 59. — Lapin: 3.000 grammes. 30 novembre 1908. Survie: 42 heures.

Examen histologique. — Foie: Hémorragies interstitielles, forte congestion centro-lobulaire.

Dégénérescence granuleuse, faible réaction inflammatoire.

Pancréas: Presque normal. Congestion, faible réaction interstitielle mais intégrité des cellules et des acini.

III. — Nous avons examiné le pancréas et le foie de trois malades morts de *streptococcie*, au cours d'un érysipèle de la face. Les lésions scléreuses, que présentaient les deux organes, étaient en rapport avec une intoxication alcoolique de date ancienne, aussi n'insisterons-nous pas sur leur description détaillée.

Par contre, l'expérimentation nous a permis de reproduire avec le streptocoque les formes habituelles des altérations cytoplasmiques: la condensation granuleuse et la dégénérescence granulo-graisseuse nous ont paru présenter ici une fréquence égale. Fait particulier, la réaction inflammatoire des vaisseaux capillaires était relativement faible au niveau du pancréas; elle contrastait avec l'infiltration interstitielle de la glande hépatique.

Exp. n° 75. — Cobaye: 500 grammes. Injection intra-hépatique de streptocoque.

Le 16 janvier 1909, injection d'une culture sur bouillon tuée par la chaleur, 2 centimètres cubes. Mort le 19.

Examen histologique. — Foie : Légèrement congestionné. Sa disposition trabéculaire est conservée, mais réaction lymphoïde à l'intérieur du lobule. Faible dégénérescence.

Pancréas : Forte congestion, fragmentation des acini et dégénérescence granuleuse du cytoplasme. Les cellules centro-acineuses ne sont pas altérées.

Intégrité des îlots de Langerhans. Faible réaction inflammatoire, qui contraste avec la réaction interstitielle du foie.

Examen bactériologique négatif.

Exp. n° 96. — Chien : Injection intra-pancréatique de streptocoque.

Le 24 février 1909, dilution dans l'eau physiologique d'une culture de streptocoque âgée de deux mois. Injection intra-hépatique de 4 centimètres cubes de la dilution. Survie : 12 heures.

Examen histologique. — Foie : Légère dégénérescence granuleuse centro-lobulaire, mais surtout congestion porte et sus-hépatique.

Forte réaction interstitielle (polynucléaires), examen bactériologique positif au niveau de l'espace porte.

Pancréas : Forte fragmentation des acini dans leur portion basale. Leurs deux tiers internes sont acidophiles et se confondent en une nappe unique sans cloisons cellulaires. Les noyaux, bien distincts, vacuolaires, paraissent augmentés de nombre et de volume.

Peu de congestion interstitielle, réaction inflammatoire à la périphérie des vaisseaux et des canaux excréteurs; examen bactériologique positif à ce niveau.

Exp. n° 66. — Lapin : 3.200 grammes. Injection de streptocoque dans la veine marginale (2 centimètres cubes d'une culture datant de 48 heures). 1^{er}-3 décembre 1908.

Examen histologique. — Foie : Angiocholite de date ancienne. Retenir surtout la congestion et la dislocation des travées hépatiques, la dégénérescence granuleuse des cellules dont le noyau est vésiculeux.

Pancréas : Congestion capillaire, faible réaction interstitielle. Fragmentation des acini, acidophilie, légère dégénérescence granuleuse des cellules. Noyaux basophiles condensés. Îlots de Langerhans bien conservés. Sclérose canaliculaire de date ancienne.

Exp. n° 67. — Lapin : 2.000 grammes. Streptocoque intra-veineux (2 centimètres cubes) : 1^{er} au 4 décembre 1908.

Examen histologique. — Foie : Très forte congestion, mais, en outre, infiltration de polynucléaires le long des capillaires du lobule et même petits abcès au niveau de l'espace porte. Dégénérescence granuleuse et vacuolaire des cellules et de leurs noyaux.

Pancréas : Congestion légère, infiltration discrète d'éléments inflammatoires. Acini non fragmentés, mais acidophiles. Noyaux fortement condensés et très basophiles. Îlots de Langerhans normaux.

Exp. n° 97. — Chien : 2 kilogrammes. Injection sous-cutanée de streptocoque.

Dilution dans l'eau physiologique d'une culture sur gélose (4 centimètres cubes). 24 février 1909. Survie : 12 heures.

Examen histologique. — Foie : Dégénérescence graisseuse. Beau type de stéatose. Congestion ; réaction inflammatoire légère.

Pancréas : Congestion très prononcée. Peu de réaction interstitielle. On remarque surtout la dégénérescence granuleuse des acini fragmentés. Le noyau vésiculeux, augmenté de volume, renferme un nucléole très condensé.

Exp. n° 94. — Chien : 3 kilogrammes. Injection dans le cholédoque d'une culture de staphylocoques (4 centimètres cubes d'une dilution dans l'eau physiologique). Deux opérations successives le 24 février et le 6 mars 1909. Meurt le 7 mars.

Examen histologique. — Foie : Très congestionné. Faible réaction inflammatoire de l'espace porte. Dégénérescence granulo-graisseuse du cytoplasme.

Pancréas : On remarque la congestion capillaire et le fort réseau fibrillaire qui lui est parallèle.

Les acini sont fragmentés, dissociés par la sclérose. Les cellules acineuses, diminuées de volume, renferment un noyau vésiculeux sans nucléole. Plusieurs noyaux se disposent en amas mûrifomes. Les noyaux des îlots de Langerhans sont basophiles.

Exp. n° 76. — Cobaye : 600 grammes. Injection intra-hépatique de staphylocoque.

Le 16 janvier, injection intra-hépatique d'une culture de staphylocoque sur bouillon, tuée par la chaleur (2 centimètres cubes). Survie : 48 heures.

Examen histologique. — Foie : Congestionné, en dégénérescence granulo-graisseuse. Faible réaction inflammatoire.

Pancréas : Forte réaction des cellules centro-acineuses et des îlots de Langerhans. Cette réaction suit les vaisseaux capillaires congestionnés et prédomine autour des veines et des gros canaux excréteurs. Faible dégénérescence granuleuse des acini.

Si l'on compare les données expérimentales aux examens nécropsiques, on est conduit à admettre des conclusions différentes :

Nous reconnaissons la fréquence de la condensation granuleuse et de la dégénérescence granulo-graisseuse au cours des toxi-infections provoquées. Par contre, la tuméfaction trouble et la nécrose nous apparaissent comme relativement rares. C'est dire la nécessité d'une technique rigoureuse et d'une

fixation rapide, pour apprécier l'étendue des lésions cellulaires que l'on observe en clinique.

Cette étude trouve encore son intérêt dans le parallèle que l'on peut établir entre les altérations cytoplasmiques du foie et celles du pancréas. L'identité est presque absolue et les faibles différences qui peuvent exister se manifestent uniquement dans la trame interstitielle, avec l'intensité variable de la réaction inflammatoire.

CHAPITRE VIII

LA PANCRÉATITE HÉMORRAGIQUE AU COURS DES ALTÉRATIONS DU FOIE

Des observations déjà nombreuses mettent en lumière un type anatomo-clinique bien spécial, la pancréatite hémorragique avec stéato-nécrose : Un adulte est pris brusquement, en pleine santé apparente, d'une douleur abdominale très vive, bientôt suivie de l'apparition du syndrome de l'occlusion intestinale aiguë. On l'opère d'urgence et on ne trouve dans l'abdomen qu'un peu de liquide hémorragique et « des taches de bougie » disséminées à la surface du péritoine et de l'épiploon. Le malade meurt et à l'autopsie on constate que le pancréas est infiltré de sang, que la stéato-nécrose a envahi la graisse sous-péritonéale.

La pathogénie de cette curieuse affection n'est pas encore élucidée, et d'ailleurs on ne possède point toutes les données du problème, la plupart des observations demeurant incomplètes. Nous avons compulsé 120 observations d'hémorragies pancréatiques, et nous sommes frappé de la faible importance que les auteurs ont attachée aux lésions hépatiques. Accessoirement, ils signalent la présence de calculs dans les voies biliaires, ils mentionnent que le malade est un alcoolique, mais jamais ils ne rapportent un examen histologique du foie et presque toujours nous ignorons quel est le volume ou la consistance de ce dernier organe.

Cependant, la lithiase biliaire paraît dominer la pathogénie des accidents, puisque, d'après Egdahl, on la retrouve dans

la moitié des cas. Les autres causes sont multiples, il est vrai, et la même statistique fait successivement intervenir :

Les calculs biliaires	44 cas.
Les troubles gastro-intestinaux	32 —
Les oreillons	11 —
Divers.	18 —

La statistique d'Egdahl porte sur 105 observations.

Il semble que tous ces faits doivent être revisés. Une part importante revient dans leur pathogénie à la cirrhose veineuse et à la dégénérescence du parenchyme hépatique. Nous le verrons en précisant certains détails qui figurent en de nombreuses descriptions anatomiques. Bien entendu, nous n'insisterons point dans ce chapitre sur les données acquises ; l'aspect de l'hématome pancréatique et celui des noyaux de stéato-nécrose sont actuellement bien connus, et leur description figure dans les excellents mémoires de Lenormant et Lécéné, de Leriche et Arnaud.

Mais *l'état du foie, les lésions des divers organes abdominaux, l'examen histologique du pancréas* n'ont fait l'objet que de descriptions éparses. Nous leur réservons cette étude, qui servira d'introduction à l'étude pathogénique ; nous discuterons alors, dans la troisième partie de ce travail, les connexions étroites qui rattachent la pancréatite hémorragique et les lésions du foie.

§ 1. — Les antécédents hépatiques dans l'hémorragie du pancréas.

Le rôle de la lithiase biliaire est aujourd'hui hors de doute. Depuis longtemps, Wiener, Mayo-Robson, Koerte l'ont établi et, en 1905, le mémoire de Quénu et Duval pouvait réunir 20 observations de pancréatites hémorragiques survenues au cours de la cholélithiase.

I. — Voici les chiffres que donnent ces auteurs; sur 118 cas de pancréatites, ils ont relevé:

Pancréatites hémorragiques.	20 cas
— suppurées ou nécrotiques.	27 —
— chroniques	63 —
— non définies	8 —

Encore faut-il remarquer la confusion qui régnait autrefois entre les pancréatites suppurées et la stéato-nécrose; le nombre des pancréatites hémorragiques avec stéato-nécrose est peut-être au-dessous de la vérité dans cette statistique.

Cependant, les travaux se sont multipliés sur la pancréatite cholélithiasique: en France, les cliniques de Dieulafoy; en Allemagne, les publications de Doberauer, Noetzel, la monographie d'Ebner; en Amérique, les recherches d'Opie, de Bunting, d'Egdahl et nous rappelons les chiffres qui sont indiqués par ce dernier auteur; sur 105 cas de pancréatites hémorragiques, la lithiase figure 44 fois parmi les antécédents.

II. — La statistique d'Egdahl met encore en évidence les troubles gastro-intestinaux antérieurs (32 cas sur 105); l'auteur y fait rentrer l'alcoolisme, sans attacher une importance particulière à ce facteur étiologique.

En réalité, l'alcoolisme et l'obésité viennent en deuxième ligne de fréquence après la lithiase biliaire. Un grand nombre d'observations en témoignent; elles sont intéressantes par leur étiologie et quelques-unes nous montrent en même temps les lésions multiples que présentent les différents organes abdominaux au cours de la pancréatite hémorragique. Nous résumons ici leurs données essentielles.

A. — *L'alcoolisme* est signalé dans une vingtaine d'observations; cependant, la plupart ne relatent que les antécédents du malade et ne font pas état de l'examen nécropsique.

C'est ainsi que Biggs mentionne simplement : « L'autopsie permet d'observer, en plus des désordres habituels de l'alcoolisme chronique, une hémorragie du pancréas. » Le malade de Riemann était atteint de polynévrite alcoolique. Egdahl reconnaît l'hypertrophie du foie et l'existence d'une gastrite ancienne, mais il attribue l'hémorragie du pancréas à un catarrhe gastro-duodénal. D'autres observations sont plus précises, il est vrai : celle de Deanesly attire l'attention sur le foie, qui pèse 1.800 grammes. Le parenchyme hépatique était stéatosé dans le cas de Zencker ; de même, les reins avaient subi la dégénérescence graisseuse. Ailleurs enfin, la cirrhose hépatique est mise en évidence par différents auteurs : entre

Résumé des observations signalant l'alcoolisme dans les antécédents du malade.

HILTY, *Correspondenzblatt f. Schw. Aertze*, 15 nov. 1877, p. 666. — Ouvrier mécanicien, obèse, très musclé, alcoolique. *Autopsie* : Collection hémorragique autour du pancréas. La rate et les reins sont très congestionnés.

HERBERT-HAWKINS, *The Lancet*, 12 août 1893, p. 358. — Homme de 40 ans, un peu gros, alcoolique. *Autopsie* : Pancréatite hémorragique. Le foie est un peu gros et les reins sont hyperémiés. Les vaisseaux du système porte sont gorgés de sang.

HUBER, *Arch. f. klin. Medic.*, 1875, t. XV, p. 455. — Un brasseur, alcoolique, âgé de 35 ans, grand, musclé.

BIGGS, *The medic. Record N.-Y.*, 4 février 1893, p. 153. — I. Un ouvrier de 32 ans, jusqu'alors d'une bonne santé, quoique adonné à la boisson... *Autopsie* : Permet de constater, en plus des désordres habituels de l'alcoolisme chronique, une hémorragie du pancréas. Le mésentère est infiltré de sang et cette infiltration s'étend jusqu'au psoas gauche. — II. Un ouvrier âgé de 36 ans, alcoolique... *Autopsie* : Coloration brun noirâtre du pancréas ; épanchement intra-péritonéal de 750 grammes de liquide.

OTTO-GERHARDI, *Arch. f. path. An. und Phys.*, 1886, CVI, p. 310. — Ouvrier âgé de 36 ans, gras, alcoolique... *Autopsie* : Hémorragie pancréatique, cholédoque sans calculs.

MUSPRATT, *British medical Journ.*, 6 février 1904, vol. I, p. 304. — Femme de 40 ans, cuisinière, alcoolique. Depuis 12 ans souffre de dyspepsie. *Opération*. L'épiploon et l'intestin voisins sont infiltrés de sang.

MUSPRATT, *Presse médicale*, 21 février 1906, p. 117, Soc. méd. de Liverpool. — Homme de 30 ans, alcoolique. *Autopsie* : Infiltration sanguine au niveau du pancréas.

FISON, *The Lancet*, 1905, 4 juin, p. 1560. — Commissionnaire en vins, éthy-

autres Noetzel (2 observations), Heinlein, d'Amato, et une communication de M. Ferrand à la Société médicale des hôpitaux fait remarquer justement : « ce qui domine dans cette observation, c'est la présence concomitante d'une cirrhose du foie et d'une altération du pancréas ». De même,

lique... *Autopsie* : Foie hypertrophié. Un calcul oblitère l'ampoule de Vater. Pancréas. Les vaisseaux sont thrombosés.

HEINLEIN, *Nurnberger med. Gesellschaft*, 4 juin 1908. — Cirrhose du foie, ascite, hémorragie pancréatique.

NOETZEL, *Beitrag zur klin. Chir.*, p. 739, 1908. — V. Homme de 50 ans sujet aux inflammations de l'intestin. Hémorragie du pancréas et, en plus, cirrhose du foie. — VI. Adiposité marquée. Myocardite. Cirrhose du foie. Hémorragie considérable et stéato-nécrose.

PORTER, cité par MIKULICZ, *Mitteilungen aus dem Grenzgebiet der Med. und Chir.*, 1903, Bd. XII, p. 1. — Homme de 36 ans, souffrant de l'estomac, ictérique. *Opération* : On ne retrouve pas de calculs, mais le pancréas est triplé de volume. Foyers de nécrose graisseuse.

HEATON, *British med. Journal*, 17 févr., vol. I, p. 364. — I. Homme de 48 ans, vigoureux, gras et buveur... — II. Homme de 42 ans, gros, vigoureux, grand buveur de bière...

SARFERT, *Deutsche Zeitschrift für Chir.*, 1895, — Homme de 39 ans, buveur, souffre de l'estomac depuis plusieurs années.

HAHN, *Deutsche Zeitschr. für Chir.*, 1900, Bd. LVIII, Heft 1, p. 1. — Homme de 49 ans, buveur modéré, mais gros mangeur...

PEISER, *Deutsche Zeitschrift für Chir.*, 1902, Bd. LXV. — Homme de 53 ans, grand buveur d'eau-de-vie et de bière. Depuis plusieurs années, pituites matinales. *Autopsie* : Liquide noirâtre dans l'arrière-cavité des épiploons. Hémorragie pancréatique et stéato-nécrose.

FERRAND, *Soc. méd. des Hôpitaux*, 1^{er} nov. 1898. — Le malade était un cirrhotique et surtout un albuminurique...

ZENKER, *Centralblatt für allg. Path. u. Anat.*, 1893, t. IV, p. 12. — Une femme de 24 ans, alcoolique, meurt subitement, en apparence d'un accès cardialgique. *Autopsie* : Le foie est gras, calculeux. Les reins sont en dégénérescence graisseuse.

HARVEY, *Lancet*, 26 oct. 1906, p. 1286. — Éthylisme, pas de calculs...

KONRAD RIEMANN, Thèse Leipzig, 1906. — Alcoolisme chronique, polynévrite, pancréatite hémorragique...

WREDE, *Berliner klinische Wochenschrift*, 1905. — Homme de 27 ans, quelque peu obèse et éthylique... *Autopsie* : On trouve dans le fragment pancréatique examiné une hémorragie récente qui entoure une petite veine. Pancréatite chronique.

EGDAHL, *Johns Hopkins Hospital bulletin*, 1907. Le foie est hypertrophié. Pan-

M. Carnot écrit en note, dans son article sur les maladies du pancréas : Nous avons eu l'occasion d'étudier un cas de cirrhose de Laënnec avec petit foie atrophique. Le pancréas était volumineux, il présentait en surface et sur les coupes un grand nombre de petits points blanchâtres de stéato-nécrose ; les cellules adipeuses nécrosées étaient remplies d'aiguilles d'acides gras et de gros cristaux de savons calciques.

B. — L'alcoolisme n'est point seul en cause. En décrivant l'aspect général du malade, un grand nombre d'observations de pancréatites hémorragiques constatent qu'il s'agit de *sujets obèses, ou d'un embonpoint très prononcé* : le malade de Eloesser était un homme vigoureux, très gras, « dont le foie parut quelque peu altéré ». Les détails fournis par Bérard et Chalier sont plus explicites, il est vrai : « Ces auteurs trouvent un foie hypertrophié et gras. L'estomac et le duodénum renferment une bouillie noirâtre ; le pancréas nécrosé est parsemé de points ecchymotiques. » Mais, entre toutes, l'observation de Devé est particulièrement démonstrative : « Le malade, solide, musclé, nettement adipeux », meurt quelques heures après l'opération : « à l'ouverture du péritoine, il s'écoule en abondance un liquide brun rougeâtre, inodore, et immédiatement on remarque plusieurs placards hémorragiques à la surface de l'intestin... L'estomac et le tube intestinal contiennent du sang, marc de café... La rate diffluyente est putréfiée... Le foie, volumineux, jaunâtre, est complètement gras. Des morceaux de ce foie jetés dans l'eau flottent. Poids : 2.300

créatite chronique, gastrite chronique. L'auteur attribue l'hémorragie du pancréas au catarrhe gastro-duodéal.

REGNALDO DOS SANTOS, *Journ. de Sociedade das Sciencias Med. de Lisboa*, janv.-févr. 1908. — Homme de 27 ans, ayant un passé gastrique. Pancréatite hémorragique, dont le foyer le plus important siège autour de la veine splénique pleine de caillots.

DEANESLY, *The Lancet*, 1^{er} juillet 1899, vol. II, p. 26. — Homme de 39 ans, grand et gros, buveur de bière. Autopsie : Hémorragie et stéato-nécrose sans inflammation véritable. Le foie, gras, pèse 1.800 grammes.

grammes. Deux taches ecchymotiques superficielles, larges comme une pièce de 2 francs, sur sa face convexe. Bile vésiculaire très foncée, noirâtre. Pas de lithiase biliaire...

« Examiné à un faible grossissement, le tissu du foie est absolument méconnaissable : on croirait au premier abord avoir sous les yeux une coupe de moelle de sureau avec des lumières vasculaires perdues dans la graisse... En quelques rares endroits, on peut retrouver des lambeaux épars de lobules à peu près normaux... Le pancréas est complètement hémorragique. Il est atteint de nécrose massive. A peine aperçoit-on ici et là, dans les grands espaces conjonctifs de la glande, des veines volumineuses, gorgées de sang et, semble-t-il, thrombosées. »

Les observations suivantes, au nombre de 22, mentionnent l'adiposité et la stéatose hépatique, que l'on constate chez certains malades et attirent encore l'attention sur les lésions associées du tube digestif :

DOBERAUER, *Beitrag zur klin. Chirurgie*, 1906, mars, Bd. XLVIII, Heft 2, S. 456. — I. Homme de 52 ans, extrêmement obèse. Hémorragie pancréatique. Thrombose des veines splénique et mésentérique supérieure. — II. Homme de 55 ans, obèse, légèrement alcoolique. *Autopsie* : Nécrose graisseuse, hémorragie pancréatique. — III. Femme de 45 ans, obèse. Hémorragie et stéato-nécrose.

HALSTED, *Johns Hopkins Hospital Bulletin*, 1901. — Homme de 48 ans, de forte corpulence. *Autopsie* : Le pancréas et les tissus voisins sont infiltrés. Petits calculs biliaires dans l'ampoule de Vater. La bile reflue dans le Wirsung lorsqu'on presse sur la vésicule.

FRIPP et BRYANT, *The Lancet*, 17 déc. 1898, vol. II, p. 1632. — Homme de 42 ans, très gras. Pancréatite hémorragique et stéato-nécrose.

DEVÉ, Pancréatite hémorragique et stéato-nécrose. *Normandie médicale*, 1^{re} et 15 avril 1907 (Observation analysée dans le texte).

BORNAUPT, *Deutsche med. Wochenschrift*, 23 juillet 1908. — Malade, 42 ans, d'embonpoint très marqué. Le gros intestin est dilaté, les anses grêles sont injectées de sang.

LANGUE, Thèse de Leipzig, 1907. — Femme de 34 ans, très grosse. La muqueuse duodénale est finement pigmentée en noir. Le foie est de grosseur normale. Au niveau du lobe droit, foyer rouge de 4 cm. sur 3. Caillots emboliques. Les lobules hépatiques ne paraissent pas très nets.

ROKUSABURO TAMURA, Thèse de Munich, 1905. — Homme très gras. La muqueuse duodénale est sanguinolente. Thrombose de la veine splénique, apoplexie totale du pancréas.

Le cas de Devé est des plus instructifs : L'auteur oppose l'un à l'autre le début soudain des accidents, au cours d'une bonne santé apparente, et l'hypertrophie du foie, entièrement stéatosé ; il signale les hémorragies gastro-intestinales et spléniques ; il remarque la thrombose des veines du pancréas.

HIRSCHBERG, *Berlin. klin. Wochenschrift*, 1887, n° 34, p. 287. — Une femme de 56 ans, très grasse... *Autopsie* : Le pancréas est coloré en noir par le sang. Il est graisseux. Il existe une forte collection sanguine dans le péritoine.

FARGE, *Bull. Soc. Méd. d'Angers*, 1880-1882, VIII, p. 188. — Un homme âgé de 42 ans, très obèse... *Autopsie* : Le corps et la queue du pancréas sont indurés, noirâtres et leur coloration rappelle celle des tumeurs mélaniques. Il s'agit là de foyers hémorragiques anciens.

SEITZ, *Zeitsch. f. klin. Med.*, XX, pp. 201 et 311, 1892. — Un jeune homme, bien musclé et gros, jusqu'alors bien portant... *Autopsie* : Il s'écoule deux litres de sang du péritoine nullement enflammé. Les tissus entre l'estomac, le colon transverse, le duodénum, la rate et le pancréas sont infiltrés de sang. Ecchymoses sur le gros épiploon et la masse intestinale.

WALTER SCHMIDT, *Deutsche med. Wochenschrift*, 1906, p. 1543. — Obèse, gros foie, intestins vascularisés, gros épanchement.

ELÖESSER, *Mitteil. aus den Grenzgeb. der Med. u. Chir.* 1907-08. — Homme vigoureux, très gras ; le foie est quelque peu altéré.

BORNAUPT, *Beitrag z. klin. Chir.*, 1907. — Femme de 66 ans, d'embonpoint considérable. Léger ictère des conjonctives. La vésicule contient une bile claire et quelques calculs.

KATZ, Thèse de Breslau, 1906. — I. Malade ictérique. Le cholédoque renferme un calcul sphérique et friable. Le foie est gras et mesuré 28 cm. sur 23 et sur 8. — II. Homme robuste, ictérique. Foie graisseux, 28 × 20 × 6 cm.

RUTIERFORD JEFFRY, *The Lancet*, 20 janvier 1906. — Ictère. Hypertrophie du foie, pâle, mou, graisseux. La vésicule biliaire est épaisse et contient une petite quantité de bile. — Tous les vaisseaux du pancréas sont gorgés de sang. — Pas d'invasion du tissu pancréatique par les micro-organismes.

ZENKER, *Berliner klin. Wochenschr.*, 1874, Bd. II, p. 611. — Un homme, âgé de 48 ans, très gras, ayant le cœur et les poumons malades, souffrant depuis trois années de troubles digestifs... *Autopsie* : Infiltration hémorragique de tout le pancréas et du tissu cellulaire voisin, avec un épanchement sanguin dans le duodénum. Le cœur est complètement flasque ; ses cavités sont exsangues. Les organes abdominaux sont gorgés de sang. On remarque l'hyperémie veineuse du plexus solaire.

FITZ, *The Med. Record*, 1889, 9 mars, p. 254. — Femme de 40 ans, très grasse. *Autopsie* : La veine splénique est thrombosée, le pancréas est gorgé de sang.

Nous retrouvons dans son analyse une description minutieuse des symptômes et des lésions, la plus complète, semble-t-il, qui ait été publiée sur un cas isolé de pancréatite hémorragique.

La stéatose hépatique existait encore chez la malade de Gandy et Paillard : Une femme de 53 ans, éthylique, présentant le syndrome de l'ictère grave, succombe en quelques jours avec une pneumonie. L'autopsie révèle une surcharge adipeuse abdominale et un foie volumineux, avec stéatose massive et ébauche de cirrhose. A la surface et au sein du pancréas, légèrement accru de volume et de consistance, une série de nodules miliaires rendent indiscutable la stéatonecrose, mais on n'observe aucune trace d'hémorragie ni de réaction inflammatoire, et la glande présente que de minimales lésions interstitielles, sans obstruction canaliculaire. Ici, la

NEUMANN, *Deutsche Zeitschrift für Chir.*, 1904, Bd. LXXIV, Heft 3-4, S. 298. — L'auteur a fait le diagnostic de pancréatite hémorragique chez deux malades, tous deux extrêmement gras. *Autopsie* : Dans les deux cas, les voies biliaires étaient perméables. On notait une tuméfaction diffuse du pancréas avec hémorragies interstitielles et nécrose des graisses.

BUNGE, *Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Chirurgie*. XXXII Congrès, 1903, p. 321. — Femme très grasse, rien d'anormal dans les voies biliaires. Hématome du pancréas, racine du méso-côlon infiltrée de sang.

ZAHN, *Archives de Virchow*, 1891, vol. CXXIV, 2^e partie, pp. 238 et 253. — Une femme de 62 ans, opérée quatre ans auparavant pour un kyste de l'ovaire. *Autopsie* : Ecchymoses dans le pancréas et infiltration sanguine dans le méso-côlon transverse, le tissu sous-péritonéal de la paroi postérieure de l'abdomen, jusqu'au détroit supérieur du bassin. Hémorragie dans le mésentère.

THIROLOIX, Thèse 1892. — Le foie est jaune, décoloré. Le cholédoque ne renferme aucun calcul. Sur les coupes du pancréas, on constate une congestion énorme de tous les vaisseaux capillaires et une dissociation avec atrophie des éléments cellulaires. Sur le corps de l'organe, la coupe montre la vacuité du Wirsung, le farcissement des vaisseaux par les globules sanguins et l'intégrité de la paroi. Suffusions hémorragiques à la surface de l'estomac. Congestion des veines de l'intestin grêle.

LENORMANT et LECÈNE, *Revue de gynécologie*, 1906, p. 1056. — Malade obèse, 19 ans ; tous les viscères sont le siège d'une adiposité très marquée. *Autopsie* : Les veines du pancréas sont thrombosées. La réaction leucocytaire fait presque défaut. Absence complète de microbes.

BORY et EHRENPREIS, *Bulletin Soc. Anatom.*, 6 février 1907. — Femme de

stéatose pancréatique est demeurée latente et n'a constitué qu'une trouvaille d'autopsie. Il ne s'agit pas, à proprement parler, d'infarctus hémorragique du pancréas. Les auteurs se demandent s'il ne faut point rapprocher « la surcharge adipeuse des tissus sous-tégumentaires et sous-séreux, la lipomatose intra et péri-pancréatique de cette infiltration graisseuse à tendance dégénérative qui appartient au foie... Ne faut-il point dans cet ensemble, indiquant un trouble général du métabolisme des graisses, voir précisément la meilleure cause prédisposante à l'apparition de ces troubles lipolytiques spéciaux, qui marquent le début de la cyto-stéato-nécrose ? C'est là une conception qu'on ne peut encore qu'ébaucher. »

26 ans, très grasse... Opération : stéato-nécrose, hémorragie pancréatique, l'intestin est très vascularisé.

GANDY et PAILLARD, *Bulletin Soc. Anatom.*, 8 mai 1909. — Malade obèse, ictérique... Autopsie : Stéato-nécrose, mais absence d'infarctus hémorragique. Le foie est stéatosé.

DELORE et ALAMARTINE, *Soc. des Sciences méd. de Lyon*, 31 mars 1909. — Malade obèse, ayant présenté des crises douloureuses rappelant l'ulcère de l'estomac. Opération, grande quantité de liquide séro-hématique dans le péritoine.

BÉRARD et CHALIER, *Prov. méd.*, 1^{er} février 1908. — Homme de 39 ans, vigoureux, obèse... Foie hypertrophié et gras. L'estomac et le duodénum renferment une bouillie noirâtre.

LERICHE et ARNAUD, *Rev. de gynécologie*, nos 4 et 5, août et octobre 1909. — I. Homme de 39 ans, obèse... Les anses intestinales sont très distendues et violacées. Épanchement séro-hématique considérable.—II. Homme, 21 ans, obèse. Mort d'hématémèse.

§ 2. — Lésions des organes abdominaux dans l'infarctus hémorragique du pancréas.

Nous avons signalé, dans les observations précédentes, différentes lésions que l'on retrouve au cours des autopsies de pancréatites hémorragiques. Remarquons tout d'abord l'absence habituelle de péritonite suppurée ; on constate dans la cavité péritonéale un épanchement séro-hématique, dont l'abondance est parfois considérable.

De même, la répartition des caillots sanguins entre les feuillets péritonéaux offre des particularités assez curieuses : Herbert Hawkins observe que les vaisseaux du système porte sont gorgés de sang... Le mésentère était infiltré de sang, écrit Biggs, et cette infiltration s'étendait jusqu'au psoas. D'après Zahn, elle peut gagner le tissu sous-péritonéal de la paroi postérieure de l'abdomen et descendre jusqu'au détroit supérieur du bassin... Le malade de Webler (*Lancet*, 5 avril 1905), un homme âgé de 59 ans, présentait un épiploon gastro-hépatique distendu par de gros caillots. « L'estomac avait un aspect caractéristique, sa face antérieure étant recouverte d'une couche de sang. »

D'autres fois, l'hémorragie se manifeste à la surface du tube intestinal : « à l'ouverture du péritoine, les anses distendues et violacées s'échappent de la cavité abdominale » (Leriche et Arnaud)... les anses grêles sont injectées (Bornaupt), recouvertes d'ecchymoses (Seitz, Schmidt, Bory et Ehrenpreis)... les anses intestinales sont partout vascularisées, constate Noetzel, le foie est gros et flasque.

Cependant, il n'existe pas de fausses membranes adhérentes au tube digestif et la vascularisation n'est pas en rapport avec la péritonite, qui fait le plus souvent défaut.

La cavité intestinale, elle-même, peut renfermer des caillots sanguins : la muqueuse du duodénum est ecchymotique (Tamura)... « Le duodénum est rempli de caillots, écrit Zenker,

le cœur est complètement flasque, ses cavités sont exsangues, les organes abdominaux sont gorgés de sang ; on remarque, en outre, l'hyperémie du plexus solaire... »

L'hémorragie est parfois collectée dans l'estomac : l'estomac et le duodénum renferment une bouillie noirâtre (Bérard et Chalié). Il existe une congestion très vive de la muqueuse gastrique au niveau de la petite courbure (Chantemesse et Griffon. — *Soc. Anat.*, juillet 1895)... Le malade meurt avec des hématomés (Leriche et Arnaud-Harold, *Lancet*, 30 décembre 1905 ; *Lindstrom Hygiea, N.F.* Bd. V, p. 702).

Enfin, la rate peut être congestionnée et son volume augmenté (Hilty, Devé).

Hématomes, hémorragies intestinales, infiltration sanguine du tube digestif et de ses mésos constituent autant de manifestations qui surprennent au premier abord, et leur apparition cadre mal avec l'évolution de l'hématome pancréatique : à lui seul, l'infarctus ne peut les interpréter.

Cette congestion diffuse attire d'ailleurs l'attention des observateurs et, pour expliquer les causes de la mort dans la pancréatite aiguë, Nimier se demande, après Stojanowits, si une irritation partie du pancréas ne peut agir sur les vaisseaux et produire une anémie cérébrale. « Cette dernière aurait pour cause la vaso-dilatation abdominale, que l'on est surpris de constater lors de l'opération... » De même, nous lisons dans le mémoire de Leriche et Arnaud : « L'hypertrophie énorme du pancréas peut interpréter certains symptômes : les vaisseaux mésentériques supérieurs se trouvent coincés entre le bord inférieur de la glande et la troisième portion du duodénum ; ainsi s'expliquent la gêne de la circulation intestinale, la coloration rouge violacé des anses et peut-être l'épanchement séro-hématique. » L'hypothèse est plausible, mais elle n'interprète point la majorité des faits et, en particulier, l'hématome, que mentionnent Leriche et Arnaud. Nous verrons plus loin la signification qu'il faut attribuer à ces divers phénomènes.

§ 3. — Les lésions histologiques du pancréas dans l'infarctus glandulaire.

Dans la plupart des observations, les auteurs décrivent très rapidement la pancréatite hémorragique : ils signalent l'hypertrophie de l'organe, sa teinte violacée et ils indiquent tous les degrés, depuis les ecchymoses jusqu'aux caillots volumineux, qui donnent à la glande l'aspect d'une poche remplie de sang. Par contre, bien peu attirent l'attention sur l'état des vaisseaux. Or, il existe une altération essentielle, que MM. Chauffard et Ravaut ont mise en lumière : c'est *la réplétion considérable du système veineux, aboutissant parfois à la thrombose complète* : « Les veines sont bourrées d'hématies, de leucocytes disséminés ; en certains points, la long de la paroi veineuse, se voient des stratifications fibrineuses avec néoformation conjonctive en évolution, mais peu avancée. Ce sont des images analogues à celles que donnent les stades initiaux des phlébites à la phase pré-oblitérante. »

Allingham (*The Lancet*, 19 octobre 1901) constate, lui aussi, dans la veine splénique, un caillot sanguin adhérent ; mais il mentionne le fait sans insister. Les cas analogues ne sont point rares : un thrombus adhère aux vaisseaux (Hemlein)... le foyer hémorragique le plus important siège autour de la veine splénique, pleine de caillots (Reginaldo dos Santos), la veine est thrombosée (Tamura).

La thrombose peut d'ailleurs envahir d'autres veines : Doberauer remarque une thrombose des veines splénique et mésentérique supérieure... La veine splénique contient des caillots, mentionne Eloesser, mais on observe encore une thrombose de la veine porte. La thrombose des gros vaisseaux n'est point seule : entre les acini, une abondante accumulation de globules rouges dissèque les lobules et constitue des apoplexies péri-acineuses.

Nous voulons encore insister sur un deuxième point, qui est mentionné, mais sans conclusions pathogéniques, dans l'observation de Lenormant et Lecène : « Un fait bien remarquable, écrivent ces auteurs, est l'absence presque complète d'infiltration leucocytaire des acini ou du tissu conjonctif inter-lobulaire. En aucun endroit, nous n'avons trouvé d'accumulation de leucocytes polynucléaires, ébauche d'abcès miliaires aigus ».

Cet exemple ne permet point d'établir une règle absolue, toutefois Chauffard et Ravaut constatent ce caractère, et Leriche et Arnaud le précisent en disant : « Lorsque l'inflammation existe, il semble qu'elle soit secondaire et non pas primitive. »

Par contre, il serait inexact de généraliser certains détails qui figurent dans l'observation de Lenormant et Lecène : c'est ainsi que, chez leur malade, la sclérose du pancréas faisait entièrement défaut. En réalité, la glande traduit souvent des lésions très nettes de pancréatite chronique, auxquelles se surajoutent les altérations plus récentes de la nécrose disséminée et les hémorragies interstitielles. Depuis longtemps, D'Ay, Evans, Thayer, Bunting ont insisté sur l'évolution « en deux temps » de la pancréatite. Egdahl, Wrede confirment le fait, qui est surtout fréquent dans la lithiase biliaire.

N'en est-il point de même dans l'alcoolisme chronique ? On peut le soupçonner et, faute d'observations complètes, on est en droit de se rappeler les enseignements fournis par l'étude du pancréas dans les cirrhoses veineuses, la pancréatite chronique interstitielle étant alors la règle.

L'existence d'une pancréatite antérieure, la thrombose veineuse, l'absence fréquente d'inflammation aiguë, tels sont les caractères prédominants du pancréas hémorragique. Nous avons voulu les mettre en relief, sans méconnaître la stéatonecrose, dont la description est aujourd'hui classique.

§ 4. — Conclusions.

Les causes et les lésions de la pancréatite hémorragique se précisent, lorsqu'on compare entre elles les nombreuses observations qui en ont été publiées :

I. — La cause la plus importante est sans contredit la *lithiase biliaire* (42 sur 105, Egdahl). Mais notre statistique nous montre encore la fréquence de deux autres facteurs : *l'alcoolisme et l'obésité* ; l'un et l'autre laissent suspecter la sclérose et la stéatose du foie dans 60 observations, sur un total de 120 cas que nous avons analysés.

Si l'on réunit ces diverses statistiques, on voit que les altérations hépatiques doivent être soupçonnées dans les deux tiers des faits.

Encore faut-il en rapprocher le foie cardiaque et les pancréatites hémorragiques qui surviennent dans les affections cardio-valvulaires : les observations de Kollmann, Vigot, Klippel (1), sont à ce sujet très significatives.

II. — Nous avons insisté sur les antécédents du malade : ils justifient le titre même de ce chapitre consacré à la pancréatite hémorragique dans les altérations du foie. Cependant, L'ÉTUDE DES LÉSIONS nous a permis de vérifier un double caractère :

La *congestion diffuse* et les *hémorragies simultanées* que l'on remarque au niveau des différents organes digestifs ;

La *thrombose veineuse* des branches du système porte et le *faible degré* des lésions inflammatoires de date récente, au niveau du pancréas, d'ordinaire sclérosé.

(1) KOLLMANN, *Verhandl. der. Phys. med. Gesell.* Wurtzbourg, 1880. — VIGOT, Insuffisance mitrale, hémorragie pancréatique. *Un. méd.*, 6 nov. 1884. — KLIPPEL, Rétrécissement mitral et infarctus du pancréas, *Soc. Anat.*, 1887, p. 209.

Il serait intéressant que des observations nouvelles viennent confirmer ces données, et que leur analyse complète puisse nous apporter :

1° Les antécédents du malade et l'étude histologique du foie ;

2° La description de la muqueuse gastro-intestinale et des hémorragies sous-séreuses ; l'état du péritoine ;

3° L'examen microscopique du pancréas et de ses vaisseaux.

Ces divers enseignements ont une grande importance au point de vue pathogénique, et nous en trouvons la preuve dans une observation inédite, où les altérations du foie précèdent l'apparition de la pancréatite hémorragique.

Observation (résumée). — Une femme âgée de 50 ans, exerçant la profession de blanchisseuse, entre à Tenon le 11 février 1907. La malade, d'un embonpoint très prononcé, est légèrement ictérique. Elle accuse une douleur très vive dans l'hypocondre droit.

Trois jours auparavant, elle a éprouvé au creux de l'estomac une brusque sensation de déchirure et, depuis lors, les douleurs ont persisté, quoique très atténuées. Celles-ci présentent actuellement leur maximum au point cystique et, à ce niveau, la palpation révèle une contracture des muscles abdominaux. Pas d'irradiations interscapulaires. On remarque l'absence des vomissements. L'anorexie est absolue, la constipation opiniâtre.

Température : 38°,5 ; le pouls bat à 110, petit, mais régulier.

A l'auscultation du poumon droit, on perçoit un foyer de râles crépitants, siégeant à la base. Dyspnée légère, 30 respirations à la minute. Expectoration rouillée, visqueuse, adhérente.

La malade meurt dans la nuit.

Autopsie. — Les anses intestinales ont une teinte violacée, et le foie congestionné déborde les fausses côtes. Libéré de ses ligaments, il apparaît recouvert de marbrures violacées. Il pèse 1.800 grammes. A la coupe, le parenchyme semble sillonné de travées fibreuses.

Nulle part on n'observe de foyers de stéato-nécrose.

Le pancréas retient cependant notre attention : au niveau de sa tête, on aperçoit une plaque ecchymotique, large de trois travers de doigt. Comme le montre la coupe, il existe en ce point un véritable caillot, qui atteint les dimensions d'une petite orange. Le reste de l'organe est

fortement scléreux, mais, dans toute son étendue, on remarque à sa surface un pointillé noirâtre très accusé.

L'examen du système porte fait découvrir un caillot volumineux non suppuré, qui oblitère la lumière de la veine splénique à sa terminaison. Celle-ci est distendue, alors que le tronc de la veine porte et les veines mésentériques restent entièrement perméables. La rate diffuente pèse 300 grammes. La muqueuse gastro-intestinale est très hyperémiee.

La base du poumon droit est hépatisée, tandis que le cœur droit, dont la valvule est insuffisante, renferme des caillots agoniques.

Examen histologique. — Foie : Forte sclérose bi-veineuse, formée de tissu conjonctif adulte, mais avec poussée embryonnaire récente.

Néo-canalicules biliaires.

On remarque surtout la distension considérable des veinules du système porte ; elles sont remplies de globules rouges.

Le parenchyme traduit une dégénérescence granulo-graisseuse très notable : les cellules hépatiques, hyperplasiées, sont creusées de vacuoles. Leur noyau est clair, vésiculeux, sans nucléole.

Pancréas : *Au niveau de la tête* : le parenchyme est entièrement nécrosé. On ne distingue aucun détail nucléaire ; le cytoplasme est acidophile. Dans l'intervalle des foyers de nécrose, de véritables placards de globules rouges recouvrent la trame interstitielle : artères, veines et canaux, dont on devine les parois fortement épaissies. On ne constate pas de réaction inflammatoire surajoutée.

Au niveau du corps de la glande, la nécrose des acini est disséminée, mais plus discrète. On observe principalement de petits foyers hémorragiques en rapport avec la congestion des veines et des vaisseaux capillaires.

La sclérose considérable des canaux excréteurs est également caractéristique : leur paroi a triplé d'épaisseur ; leur lumière est rétrécie et, en plusieurs points, elle semble même oblitérée, car l'épithélium de revêtement est le siège d'une prolifération très active. Le tissu conjonctif de la paroi est, en outre, infiltré d'éléments embryonnaires. Autour des canaux, les travées scléreuses pénètrent les lobules et réalisent une cirrhose inter et intra-lobulaire.

Les veines et les capillaires congestionnés ont une tunique fibreuse notablement accrue ; on ne trouve aucune trace des flots de Langerhans.

Cette observation de pancréatite hémorragique réunit comme caractères essentiels : 1° une sclérose hépatique diffuse

qui porte sur les vaisseaux et sur les canaux excréteurs ; 2° une poussée inflammatoire récente ; 3° une thrombose de la veine splénique ; 4° enfin, au niveau du pancréas, un infarctus sans stéato-nécrose et une sclérose canaliculaire.

Au premier abord, il semble difficile de coordonner ces divers phénomènes ; cependant, la congestion du système porte, anormale au niveau du foie par son intensité, se manifeste au niveau du pancréas par une véritable hémorragie, et la thrombose splénique représente entre les deux organes l'altération intermédiaire. Quel est le rôle des troubles circulatoires ? Quel est celui de la sclérose canaliculaire que l'on observe au niveau du Wirsung ? Nous reviendrons sur l'importance de ces deux facteurs pathogéniques : la stase veineuse et la rétention toxique.

TROISIÈME PARTIE

HISTOGÉNÈSE ET PATHOGÉNIE
DES PANCRÉATITES
AU COURS DES ALTÉRATIONS DU FOIE

CHAPITRE PREMIER

L'évolution des pancréatites qui surviennent au cours des altérations du foie soulève un double problème de pathogénie :

On doit se demander tout d'abord *par quelles voies anatomiques* les deux organes subissent une action nocive. S'il existe un parallélisme entre les canaux excréteurs des deux glandes, la topographie et la structure de leurs vaisseaux n'établissent pas moins des différences dans leurs prédispositions morbides : par l'intermédiaire de la veine porte, le foie participe intimement à la pathologie intestinale ; vis-à-vis d'elle, au contraire, le pancréas conserve une indépendance relative, mais il trouve encore son individualité dans la richesse de son réseau capillaire et la fragilité de sa trame interstitielle. Par là même, il subit la répercussion des affections hépatiques, et nous essaierons de mettre en évidence le rôle de l'hypertension porte dans la pathogénie des pancréatites. Ce premier point aura comme corollaire l'histogénèse des lésions : celles-ci varient essentiellement suivant la voie d'accès de l'agent pathogène.

Cependant, l'action des microbes, des toxines, des poisons se traduit avec une affinité différente lorsqu'elle s'exerce sur l'un ou l'autre parenchyme : dans leurs réactions comme dans leur structure, les deux glandes conservent leurs caractères distinctifs. Ceux-ci se manifestent par les modifications cellulaires ; ils se révèlent encore par une hyperplasie variable de la trame interstitielle. C'est là le deuxième point de notre étude pathogénique ; nous aurons à envisager les *réactions comparées du foie et du pancréas* vis-à-vis des agents morbides, et l'étude des anticorps pancréatiques trouvera sa place dans ce chapitre de physiologie pathologique.

§ 1. — L'hépto-pancréatite par infection canaliculaire

Les voies canaliculaires revendiquent une part prépondérante au point de vue pathogénique, et M. Carnot a pu écrire : « La notion des infections ascendantes domine toute la pathologie du pancréas. » L'infection vient de l'intestin, qu'elle soit exogène ou produite par les saprophytes du duodénum. A l'état physiologique, la flore microbienne anaérobie (Gilbert et Lippmann) se localise dans le segment inférieur du cholédoque et du canal de Wirsung, les sécrétions glandulaires apportant une entrave à son évolution, « par une véritable chasse périodique ». Toutes les causes susceptibles de modifier la défense glandulaire et d'exalter la virulence des germes favoriseront l'envahissement progressif des canaux excréteurs. Telle est la théorie, elle a pour base les enseignements de la clinique et de l'expérimentation.

Faits expérimentaux. — La théorie de l'infection canaliculaire prit naissance en 1894 ; à cette époque parurent les travaux de Gilbert et de Dominici, suivis bientôt des recherches de Hanot et Létienne (1895), de Gilbert et Fournier (1896-1897) ; et, tandis que ces auteurs développaient l'importante question des rapports de la cholélithiase et de l'infection biliaire, Charrin et Carnot reproduisaient expérimentalement le diabète par l'infection ascendante du canal de Wirsung. Cette étude fut complétée en 1898 par la thèse de M. Carnot : en montrant le rôle de la rétention canaliculaire, qui favorise l'infection, cet auteur interpréta l'expérience que Charcot et Gombault avaient réalisée avec la ligature du canal cholédoque. On sait que l'expérience parallèle avait été entreprise sur le canal de Wirsung par Bouchardat et Sandras, Arnouzan et Vaillard. M. Carnot détermina encore l'infection ascen-

dante du pancréas par l'injection canaliculaire de colibacille et de bacille de Koch; il obtint ainsi les différentes formes de pancréatites, hémorragiques, suppurées ou scléreuses; l'introduction en permanence d'un fil dans le canal de Wirsung, l'irritation violente du duodénum par l'huile de croton lui permirent de provoquer les mêmes altérations, et ces résultats furent confirmés dans la suite par Hlava, Simon et Douglas, Stanley, Koerte. La thèse de M. Carnot marque une étape importante dans l'étude expérimentale des pancréatites.

Faits cliniques. — Cependant, en 1896, Riedel publiait après Koerte (1884) plusieurs cas d'indurations du pancréas au cours de la lithiase biliaire et Mayo-Robson, Kehr montraient le rôle de la cholélithiase dans la genèse des pancréatites chroniques.

Ici, la pathogénie parut des plus complexes: tandis que certains auteurs admettaient une infection par contiguïté, en raison de l'intimité anatomique du canal cholédoque et de la tête du pancréas, d'autres, s'appuyant sur les données expérimentales, mirent successivement en cause la rétention canaliculaire et l'exaltation des germes pathogènes.

La rétention est parfois évidente: un calcul oblitère l'ampoule de Vater et, par un reflux facile à concevoir lorsque les deux canaux s'ouvrent côte à côte dans l'ampoule, la bile infectée envahit le canal de Wirsung. Le fait est rare néanmoins, car il nécessite des conditions anatomiques toutes particulières.

Une gradation naturelle d'hypothèses fit intervenir l'infection des canaux de muqueuse à muqueuse, puis l'exaltation de virulence des microbes intestinaux; celle-ci fut attribuée à la rétention biliaire que provoque la cholélithiase et, dès lors, l'infection pancréatique fut considérée comme ayant un point de départ duodénal. Il était rationnel d'admettre qu'une même cause présidait à l'auto-infection ascendante des

canaux biliaire et pancréatique accolés. Cette théorie fut soutenue par Desjardins dans sa thèse; tandis que Villar confirmait ces données, dans son rapport de 1905.

Un an plus tard, Quénu et Duval adoptaient une opinion intermédiaire:

« Pour les calculs du cholédoque intra-pancréatique, l'infection intense du canal avec ulcération justifie l'hypothèse de la contiguïté, mais, au cours d'une lithiase vésiculaire, sans calculs de la voie biliaire principale, il est plus vraisemblable d'admettre une auto-infection ascendante d'origine duodénale. »

M. Carnot insiste longuement sur cette dernière théorie: « La plupart des lésions pancréatiques ou juxta-pancréatiques s'accompagnent d'un certain degré d'infection ascendante qui peut aboutir à la production de sclérose. Nous avons constaté par exemple que la tuberculose pancréatique, chez un sujet affaibli, se complique presque toujours d'infection ascendante coli-bacillaire. Ces faits correspondent à ceux bien connus, au niveau du foie, dans lesquels une lésion hépatique définie, cancer ou cirrhose, s'accompagne d'auto-infection provoquée par affaiblissement même des défenses glandulaires. La plupart des causes provoquent des lésions de pancréatites chroniques par auto-infection. Cette angiopancréatite chronique est souvent associée à d'autres variétés d'infections glandulaires. Gilbert et Lereboullet ont insisté sur la multiplicité, chez un même sujet et chez ses ascendants, des polycanaliculites microbiennes, développées à la faveur d'une prédisposition familiale et héréditaire. On trouve fréquemment chez le même individu une auto-infection pancréatique avec sclérose et diabète, une auto-infection biliaire avec cholémie d'intensité variable, une auto-infection appendiculaire, amygdalienne, salivaire, etc... C'est ce que Gilbert et Lereboullet ont groupé sous la désignation de diathèse d'auto-infection. » (Carnot).

Nous avons rapporté dans la deuxième partie de ce mémoire

plusieurs observations histologiques et expérimentales qui confirment l'hypothèse de l'infection canaliculaire. Certains caractères plaident en sa faveur : c'est d'abord l'épaississement fibreux que présente la paroi du canal de Wirsung, au cours de la lithiase et au cours de la cirrhose biliaire. Ce sont les altérations analogues que l'on constate dans le pancréas diabétique, et nous rappelons à ce propos le parallèle que nous avons établi entre les lésions conjonctives de l'espace porto-biliaire, les néo-canalicules que celui-ci renferme, et la réaction scléreuse des canaux pancréatiques.

Cependant, nous avons insisté sur une autre particularité : *Si la cirrhose semble rayonner autour des canaux excréteurs, elle n'affecte point toujours la topographie interlobulaire*, distribution schématique dont Klippel et Opie ont donné la description. L'hyperplasie conjonctive ne laisse pas indemnes les éléments parenchymateux : elle pénètre dans l'intervalle des acini et coexiste avec la congestion des vaisseaux capillaires ; celle-ci apparaît encore dans les lacunes vasculaires que renferment les parois des gros canaux excréteurs. Des exemples nombreux témoignent de cette topographie scléreuse, et les figures qui représentent le pancréas dans la lithiase, la cirrhose biliaire ou le diabète, nous montrent une cirrhose à la fois interlobulaire et inter-acineuse (voir pages 95, 115, 117, 119).

La réaction inter-acineuse est d'ailleurs contrôlée par les données expérimentales : nous avons pratiqué la ligature du cholédoque sur 9 animaux, et trois fois nous avons essayé de reproduire l'infection ascendante. Pour la réaliser, nous avons eu recours à l'injection intra-duodénale de bacille d'Eberth et de colibacille ; elle fut encore favorisée par une fistule duodénale, ou par l'exclusion du duodénum et de ses canaux excréteurs. Nous n'avons pas obtenu de sclérose, mais nous avons remarqué la congestion des capillaires et la présence de nombreux éléments inflammatoires, cellules rondes et cellules lympho-conjonctives, distribués dans l'intervalle des acini.

Une fois seulement, après ligature du cholédoque, nous avons constaté une véritable pancréatite hémorragique : cette observation est intéressante à un double point de vue : elle montre d'abord la prédominance des éléments inflammatoires dans l'intervalle des acini et dans la paroi des canaux excréteurs, confirmant ainsi l'hypothèse de M. Carnot : « la rétention biliaire favorise dans une large mesure l'infection du canal de Wirsung » ; elle révèle encore les troubles de la circulation pancréatique que produit l'oblitération du cholédoque et, par là même, elle met en relief les deux phénomènes qui dominent les altérations du pancréas : *la congestion interstitielle et la réaction inflammatoire suivant les vaisseaux capillaires*.

§ 2. — La cholécysto-pancréatite.

La théorie de l'infection ascendante a trouvé des contradicteurs et, à l'heure actuelle, tend à renaître la conception que Chiari avait autrefois défendue : cet auteur admettait l'origine sanguine de l'infection typhique des voies biliaires et la considérait comme fréquente ; l'école de Strasbourg a développé ses conclusions, en montrant la localisation vésiculaire initiale du bacille d'Eberth. C'est ainsi que la théorie « du foie excréteur microbien » a pris son extension avec les travaux de Bryon, Foerster, Kayser et, dernièrement encore, Lemierre et Abrami insistaient sur l'étape vésiculaire, qui précéderait dans la fièvre typhoïde, septicémie primitive, la phase intestinale secondaire, ou dothiéntérie.

La cholécystite, conséquence de l'infection sanguine, aurait son retentissement sur le pancréas par la voie lymphatique. Telle est l'hypothèse que M. Thiroloix a proposée en 1907, dans une leçon clinique à l'hôpital Saint-Antoine, et que Mlle Maugeret a essayé de confirmer par l'expérimentation.

La théorie admet que dans toute cholélithiase existe une infection au niveau de la vésicule biliaire. L'infection tend à la chronicité et « reste légère, mais vivace, en un foyer qui devient une véritable menace pour les organes voisins. De fait, elle rayonne à la fois par le péritoine et par les vaisseaux lymphatiques. Par le péritoine, elle va créer des traînées de péritonite partielle sous-hépatique... par les lymphatiques, elle va plus loin encore, elle gagne le pancréas où elle provoque des scléroses, des inflammations chroniques. » (Mlle Maugeret.)

Cette hypothèse trouve d'abord des arguments dans les objections mêmes que soulève la théorie de l'infection canaliculaire ascendante : Mlle Maugeret discute la valeur des infections expérimentales du canal de Wirsung : « celles-ci semblent brutales et massives, car elles portent sur une glande inévitablement traumatisée ». Mais l'auteur insiste encore sur certains caractères physiologiques : « Le duodénum est le moins septique de tous les segments de l'intestin..., le sphincter d'Oddi protège la lumière du cholédoque et du Wirsung..., le suc pancréatique est stérile et exerce vis-à-vis des microbes une action de balayage ; enfin, il est surprenant de voir les anaérobies prédominer dans la flore wirsungienne normale, alors que la pancréatite gangréneuse est la plus difficile de toutes à reproduire expérimentalement. »

Ces objections seraient plausibles, si les conditions d'ordre physiologique n'étaient point modifiées par la présence même des calculs biliaires : En créant la rétention du suc pancréatique, les calculs favorisent l'invasion des germes microbiens et, si cet argument est discutable, puisque l'ampoule de Vater n'est pas toujours oblitérée par des concrétions permanentes, on ne peut méconnaître du moins le rôle de la rétention biliaire, qui marque l'évolution de la plupart des cholélithiases. Or, la suppression de la bile dans le milieu duodénal a pour effet d'accroître la septicité du contenu de l'intestin. L'expérimentation le démontre et, par la simple ligature du canal cholédoque, on peut réaliser l'infection du Wirsung,

voire même l'apparition d'une véritable pancréatite hémorragique (Exp. 70).

Mais la théorie de « la cholécysto-pancréatite » s'appuie sur des arguments qui lui appartiennent en propre, et leur valeur doit retenir notre attention :

Il n'est point rare que des adénopathies soient signalées au cours des interventions sur les pancréas. Koerte remarque l'infection des ganglions juxta-biliaires ; « les adénopathies donnent naissance à des abcès ganglionnaires intra-pancréatiques ou bien, réagissant sur le tissu glandulaire enveloppant, elles déterminent une pancréatite primitivement interstitielle ». Truhart admet l'infection par le péritoine, mais il développe des conclusions identiques aux précédentes lorsqu'il reconnaît la sclérose centripète du pancréas, analogue à la péri-pylorite, qui peut survenir au cours de la cholécystite. Enfin, Tietze nous donne la description de « masses inflammatoires remontant du pancréas jusqu'au hile du foie ».

Cependant, Kehr mentionne l'absence des adénopathies comme un signe distinctif en faveur de la pancréatite, par opposition avec le cancer du pancréas. La dernière statistique de cet auteur repose sur 520 opérations portant sur les voies biliaires (1909). La présence des ganglions n'est point la règle et Mlle Maugeret nous fournit elle-même cette objection par les observations cliniques qu'elle rapporte, au nombre de trois à l'appui de sa thèse : la première (observation de MM. Chauffard et Quénu) signale une « vésicule de volume normal, sans calculs ni cholécystite ou péri-cholécystite », et la troisième (Souligoux, Klippel et Chabrol) mentionne que « la vésicule n'est pas augmentée de volume, les parois en sont lisses sans traces d'inflammation, on ne perçoit aucun calcul ». Nous confirmons cette dernière description, que nous avons donnée en publiant l'histoire de la malade.

D'autres arguments ont été invoqués pour établir « la cholécysto-pancréatite ». On a fait appel à la théorie lymphatique par laquelle Klippel et Lefas, Gilbert et Weil interprètent la

sclérose du pancréas, à point de départ ganglionnaire, que l'on voit survenir dans certaines tuberculoses péritonéales. Mais, en pareil cas, l'adénopathie tuberculeuse relève d'une infection sanguine, sinon intestinale, et la vésicule biliaire ne saurait être mise en cause.

De même, Mlle Maugeret remarque l'intégrité relative du pancréas dans la dothientérie et elle en conclut contre l'infection ascendante. En réalité, l'objection peut être retournée : Puisque la théorie du « foie excréteur microbien » admet la localisation initiale et constante du bacille d'Éberth dans la vésicule biliaire, la cholécysto-pancréatite devrait être fréquente dans la fièvre typhoïde. Or il n'en est rien. Si la dégénérescence profonde du parenchyme hépatique contraste en pareil cas avec l'intégrité relative du pancréas, c'est en raison de la circulation portale, qui transmet directement au foie les poisons digestifs ; la réaction inflammatoire des plaques de Peyer conserve ainsi toute son action nocive, sinon la priorité pathogénique.

Enfin, les données expérimentales ne semblent pas en faveur de la cholécysto-pancréatite : sur le pancréas du chien n° 1, sacrifié 14 jours après une injection vésiculaire de formol et de noir de fumée, Mlle Maugeret constate « une épaisse bande fibreuse périphérique, d'où partent de larges travées formées de fibres..... » (Pl. 2, thèse de Mlle Maugeret). Par contre, sur le pancréas du chien n° 9, sacrifié au bout de 16 jours, on n'observe que de rares cellules conjonctives, « la pancréatite est surtout parenchymateuse ».

L'hypothèse de la cholécysto-pancréatite est sans doute plausible ; la rétraction et l'induration fréquentes de la vésicule, la péritonite sous-hépatique, la présence de ganglions sur le trajet des voies biliaires constituent ses meilleurs arguments, mais il reste encore à préciser la fréquence de ces lésions au cours de la pancréatite scléreuse et à fournir la preuve expérimentale de leur association.

§ 3. — L'hépto-pancréatite d'origine artérielle.

La conception de la cholécysto-pancréatite emprunte ses principaux arguments à la théorie de l'infection canaliculaire descendante.

Sans mettre en cause la voie lymphatique, les toxi-infections d'origine sanguine peuvent exercer une action simultanée sur le foie et sur le pancréas.

Cette hypothèse, que M. Klippel développa en 1897 dans la description du pancréas toxi-infectieux, concorde bien avec la richesse vasculaire de la glande pancréatique ; elle trouve sa raison d'être dans la congestion des vaisseaux capillaires, que l'on observe si intense au cours de la diphtérie ; elle se justifie par l'infiltration interstitielle qui dissocie les lobules et les acini du pancréas typhique et, lorsqu'il s'agit d'une affection chronique, on peut rechercher dans l'épaississement des tuniques artérielles, dans la distribution diffuse du tissu conjonctif, des arguments en faveur de la théorie vasculaire.

C'est ainsi que Lancereaux a montré l'importance des angiopathies dans la genèse du diabète pancréatique ; ses conclusions ont été reprises plus tard par Hoppe-Seyler. De même, Tylder et Miller, Lefas ont décrit les lésions artério-scléreuses du pancréas qui évoluent parallèlement à la cirrhose du foie et à la néphrite chronique. Enfin, la sclérose artérielle interprète dans une certaine mesure l'hyperplasie conjonctive du foie et du pancréas que l'on observe dans l'alcoolisme chronique : « Le pancréas est souvent lésé dans la cirrhose hépatique d'origine veineuse, écrivent Klippel et Lefas, mais la lésion du pancréas n'est point la conséquence de celle du foie... L'alcoolisme, cause habituelle de la cirrhose, étend son action simultanée à l'ensemble du tube digestif, et le foie participe aux lésions d'une maladie qui, en réalité, atteint pri-

mitivement et en même temps que lui les glandes gastro-intestinales, la rate et le pancréas. »

Quelle que soit la vraisemblance de cette dernière conception, elle n'est point absolue et nous verrons plus loin, en discutant le rôle de l'hypertension portale, que les affections hépatiques peuvent retentir directement sur le pancréas ; l'hypothèse précédente ne saurait interpréter à elle seule l'ensemble des caractères histologiques que met en relief la description du pancréas dans les cirrhoses veineuses.

Les toxi-infections sanguines n'en ont pas moins un rôle indiscutable, et, d'ailleurs, la répartition diffuse des lésions scléreuses, leur prédominance artérielle ou intra-lobulaire ne semblent point nécessaires pour établir la théorie vasculaire. Les toxi-infections sanguines sont susceptibles d'entraîner des altérations qui se localisent à la périphérie des canaux excréteurs.

Les péricanaliculites ne révèlent point toujours l'origine duodénale de l'agent pathogène, car le virus introduit par les vaisseaux peut s'éliminer secondairement par les voies excrétrices : l'expérience de Delezenne reste toujours vraie, et l'injection intra-veineuse de pilocarpine provoque sur l'animal une diapédèse leucocytaire à l'intérieur du canal de Wirsung.

L'iodure de potassium, la morphine, le mercure s'éliminent par la sécrétion pancréatique, et ce fait nous explique sans doute les pancréatites hémorragiques observées par Guinard, chez des syphilitiques. Dans la fièvre typhoïde également, le bacille d'Éberth se retrouve dans la sécrétion pancréatique, comme dans la sécrétion biliaire. Le cas de Moynihan est classique à cet égard, mais si l'excrétion bactérienne paraît une exception au niveau du pancréas, alors qu'au niveau du foie elle est pour ainsi dire la règle, c'est que le premier organe possède un pouvoir antitoxique bien plus accusé, et que la stagnation n'est point favorisée à son niveau par un réservoir comparable à la vésicule biliaire.

M. Carnot lui-même admet que la substance nocive arrive au pancréas par la voie sanguine et touche secondairement les canaux excréteurs : il signale la distribution péri-artérielle, mais aussi péri-canaliculaire, de la sclérose, qu'il obtient expérimentalement par injection intraglandulaire de bacille de Koch, et il se demande si une élimination canaliculaire ne peut interpréter cette localisation (1).

Ainsi, les enseignements de la clinique et de la physiologie ne laissent pas en doute l'importance de la voie artérielle, qui favorise les altérations simultanées du foie et du pancréas ; ils montrent encore que la topographie de la sclérose ne saurait constituer un argument exclusif en faveur d'une théorie pathogénique ; le contrôle de l'expérimentation est toujours nécessaire pour préciser l'histogénèse et les différentes phases des lésions conjonctives, que nous observons à leur stade ultime, lors de l'examen nécropsique.

Observations. — Les observations suivantes mentionnent les altérations scléreuses que l'on peut réaliser au niveau du foie et du pancréas par l'injection sous-cutanée de substances toxiques, comme le chloroforme.

Nos animaux ont reçu en injection sous-cutanée 4 centimètres cubes d'une émulsion de chloroforme, vaseline, paraffine au 1/10 (technique antérieure de N. Fiessinger).

Exp. n° 10. — Lapin : 2.000 grammes. Injections renouvelées le 7, 19, 30 juillet, 19 août 1908. L'animal meurt le 21 août, 48 heures après la dernière injection.

Examen histologique. — Foie : Nécrose de la zone centro-lobulaire. A ce niveau, les cellules sont arrondies, acidophiles, les noyaux qui persistent sont vacuolaires ou en pycnose.

On remarque également une réaction interstitielle : La paroi des canaux biliaires est très épaissie et infiltrée de leucocytes ; l'épithélium desquamé et proliféré. Sclérose de l'espace porte qui s'étend aux territoires nécrosés. A ce niveau, les cellules fusiformes, les éléments

(1) Dans une série de communications au *Congrès de Médecine* (octobre 1910) et à la *Société de Biologie* (octobre-novembre 1910), MM. Abrami, Charles Richet fils et Saint-Girons viennent de reprendre la question des « pancréatites canaliculaires hémato-gènes ».

lympho-conjonctifs se mêlent aux cellules en dégénérescence granuleuse et acidophile.

Pancréas : Traduit une forte réaction interstitielle. Sclérose intra-lobulaire, inter et intra-acineuse. Épaississement marqué des parois capillaires, qui sont renforcées par les cellules fusiformes et les fibres collagènes. Sclérose des tuniques artérielles et des canaux excréteurs. Fragmentation des acini, dont le tiers externe est abrasé. Dégénérescence granulo-graisseuse, noyaux vésiculeux. Sclérose capillaire des îlots de Langerhans.

Exp. n° 11. — Lapin : 2.000 grammes. Injections de chloroforme, le 7, 19, 30 juillet, 19 août, 30 septembre 1908. L'animal est sacrifié par saignée le 28 octobre 1908.

Examen histologique. — Foie : La congestion prédomine ; forte distension des veines centro-lobulaires et des vaisseaux de l'espace porte. En outre, sclérose porto-biliaire. Les canaux excréteurs ont une paroi très épaisse, infiltrée de polynucléaires ; les cellules fusiformes et les fibres collagènes « disposées au pinceau » pénètrent le lobule à sa périphérie. Dégénérescence granuleuse des cellules hépatiques.

Pancréas : Fort épaississement fibrillaire, sclérose intra-acineuse suivant les capillaires congestionnés. Beau type de fragmentation acineuse. Tous les stades : dentelures de l'acinus, isolement des cellules « en flamme de bougie », gros noyaux vacuolaires sans nucléole.

Exp. n° 12. — Lapin : 3.000 grammes. Injections renouvelées aux dates des 7, 19, 30 juillet, 19 août, 30 septembre, 30 octobre, 30 novembre 1908. L'animal est sacrifié par saignée le 25 juillet 1909.

Examen histologique. — Foie : Dégénérescence granulo-graisseuse, noyaux vésiculeux, plusieurs sans nucléole ; mais absence de réaction interstitielle.

Pancréas : Épaississement conjonctif des tuniques artérielles. Pas de sclérose inter-acineuse ni de lésions cellulaires. Légère réaction des cellules centro-acineuses.

Exp. n° 13. — Lapin : 2.000 grammes. Subit les mêmes injections que le précédent. Meurt le 6 février 1909.

Examen histologique. — Foie : Dégénérescence centro-lobulaire. Cellules acidophiles et noyaux en pycnose. Dans la zone périlobulaire, les cellules volumineuses et basophiles renferment un gros noyau vacuolaire, pourvu de nucléoles fortement colorés. En outre, sclérose péricanaliculaire et réaction cicatricielle (cellules fusiformes et lympho-conjonctives) autour des territoires nécrosés.

Pancréas : Épaississement des parois artérielles, mais absence de sclérose interstitielle ; légère réaction centro-acineuse. Les îlots de Langerhans sont volumineux, irréguliers, et l'on remarque des figures de transition les rattachant à l'acinus.

CHAPITRE II

LES PANCRÉATITES ET L'HYPERTENSION PORTALE.

Nous consacrons ce chapitre à l'étude des troubles circulatoires et des lésions interstitielles que provoquent au niveau du pancréas les altérations hépatiques.

Le rôle de l'hypertension porte n'est pas admis sans conteste dans l'histogénèse des pancréatites : « Pour éclaircir la pathogénie de plusieurs cas d'hémorragies pancréatiques qui s'étaient présentés à son observation, Hlava pratiqua la ligation des vaisseaux pancréatiques sur le chien, afin de chercher à produire des infarctus hémorragiques de la glande, mais il ne parvint qu'à engendrer une anémie sans infiltration hémorragique..... Hilty et d'Ay signalent la présence d'une thrombose des veines pancréatiques ou de la veine splénique, mais il n'est pas démontré que ces hémorragies soient bien réellement subordonnées à l'oblitération veineuse..... Nous ne connaissons aucun fait d'accidents sérieux liés à la thrombose veineuse du pancréas. Cette thrombose est en somme une lésion relativement rare, dont les effets sont peu sérieux en raison sans doute des nombreuses branches veineuses qui se distribuent à la glande. » (Lancereaux) (1).

Nous avons entrepris de vérifier les conclusions précédentes,

(1) HLAVA, Sur la pancréatite hémorragique. *Wiener klin. Rundschau*, 29 août 1897. — HILTY, *Correspond. Blatt. f. Schweiz. Aerzte*, Basel, 1877, t. VII, p. 666. — D'AY, *Boston medic. Journal*, 15 déc. 1892. — LANCEREAUX, *Maladies du foie et du pancréas*.

et, quelle que soit la variété de pancréatite, l'opinion de Lancereaux ne nous a point paru contrôlée par les enseignements de l'histologie normale, de l'anatomie pathologique et de l'expérimentation.

§ 1. — Les pancréatites scléreuses.

L'HISTOLOGIE NORMALE du pancréas met en relief la richesse des vaisseaux capillaires qui sillonnent son parenchyme. Après une injection poussée par la veine porte, on est frappé du grand nombre de ramuscules qui serpentent au milieu des lobes, les entourent et les recouvrent de leurs ramifications ; mais on remarque encore la faible enveloppe qui les protège : la trame interstitielle est réduite à de rares éléments conjonctifs, disposés suivant l'axe des vaisseaux capillaires ; la gangue protectrice semble très vulnérable et ainsi s'explique la fragilité toute particulière de ces vaisseaux à l'état pathologique. D'ailleurs, diverses conditions expérimentales permettent de constater l'hyperémie du pancréas : durant la digestion, la glande devient subitement rouge et turgescence ; ce caractère est encore manifeste au cours de la chloroformisation.

Données anatomo-cliniques. — Dès lors, il est facile d'entrevoir les modifications que peuvent exercer sur le pancréas l'hyperémie du foie et la sclérose de l'espace porto-biliaire : Dans la cirrhose veineuse, les éléments élastiques et contractiles des branches interlobulaires de la veine porte ont habituellement disparu, car la paroi veineuse est atteinte d'endophlébite et de périphlébite. Le sang ne pénètre qu'avec peine dans les capillaires du lobule hépatique et parvient difficilement jusqu'à la veine qui en forme le centre.

Ces troubles circulatoires retentissent à distance sur les organes abdominaux. Ils viennent s'adjoindre dans une large mesure aux altérations que provoque la péritonite chronique,

et leur importance, méconnue lorsqu'il s'agit du pancréas, apparaît évidente au niveau de la rate et du tube digestif.

La rate est hypertrophiée, son poids augmenté, tandis que sa surface de section révèle une coloration brune ou noirâtre, qui témoigne de l'extravasation sanguine.

L'estomac et l'intestin, en rapport de circulation avec le foie, sont le siège de petites varicosités capillaires qui se disposent sous forme de travées dans la région du cardia et de la petite courbure. Dans certains cas, les vaisseaux veineux sont dilatés, gorgés de sang, ou même présentent une véritable ulcération à leur surface. L'estomac renferme alors des caillots sanguins volumineux, moulés sur ses parois, et l'intestin contient du sang dilué et noirâtre.

En outre, les parois du canal digestif subissent des modifications dont les caractères sont variables avec la durée de la cirrhose. Depuis longtemps, R. Bright a insisté sur leur description : au début, les tuniques stomacales et intestinales sont simplement hyperémiées et œdématiées, puis, elles reviennent peu à peu sur elles-mêmes, se rétractent et diminuent sensiblement la longueur du tube digestif. A l'examen histologique, les rameaux d'origine de la veine porte traduisent alors des lésions phlébitiques, véritables « radiculites intestinales » (Giraudeau, Dieulafoy), et les lésions de sclérose périphlébitique, associées à la péritonite chronique, rendent compte de la rétraction de l'intestin.

Nous connaissons les manifestations de la phlébite terminale de la veine porte chez les cirrhotiques ; les hématomésés, révélant l'hémorragie capillaire (Debove, Courtois-Suffit) ou les varices œsophagiennes (Letulle), le mélaena, les hémorroïdes sont des symptômes relativement fréquents dans les cirrhoses veineuses. Leur description est aujourd'hui classique et, si nous l'avons rappelée rapidement, c'est afin de placer la pancréatite dans le cadre anatomo-clinique qui lui est dévolu.

Dans des observations beaucoup plus rares, les lésions du

tronc de la veine porte viennent s'adjoindre à ces désordres anatomiques : les parois de la veine s'épaississent ; des tractus membraneux diminuent sa lumière et l'obstruent par la coagulation sanguine qu'ils provoquent ; la thrombose est alors constituée. Les observations de Leroux, de Chuquet, les faits plus récents qu'ont rapportés Lancereaux, Letulle, tels sont les documents épars qui permettent d'écrire le chapitre des thrombophlébites. Cependant, cette étude n'intéresse que le tronc de la veine porte et ne fournit qu'exceptionnellement l'examen histologique des organes tributaires. En particulier, la description du pancréas est passée sous silence et les auteurs signalent tout au plus : « les traces d'une inflammation chronique interstitielle diffuse » (Letulle) ; l'induration de la glande sclérosée comme le foie, dont les lobules revêtent une teinte absolument noire (Lancereaux) ; des observations déjà anciennes, comme celle de Frerichs, mentionnent simplement une thrombose portale et une induration péripancréatique ; — une pyléphlébite et une induration cartilagineuse du pancréas (Chvostek).

C'est une analyse plus minutieuse des faits qui permettra de reconnaître l'importance des lésions radiculaires du système/porte au niveau du pancréas. La phlébite y est fréquente et se révèle sur le trajet des veines pancréatiques comme dans l'intervalle des acini.

Nous avons relaté en détail certains caractères histologiques, lorsque nous avons décrit le pancréas des cirrhoses alcooliques : tout d'abord la *sclérose périveineuse*, parfois difficile à localiser lorsque l'hyperplasie conjonctive envahit tout l'organe, mais qui constitue néanmoins l'un des centres d'origine de la sclérose intralobulaire ; Lancereaux reconnaît cette particularité, bien qu'il admette le rôle exclusif des angiopathies artérielles ; — ensuite, la *congestion capillaire* qui dissèque le lobule et fragmente les acini ; elle se complique de la présence de cellules fusiformes et de fibres adultes, et la paroi

des vaisseaux interstitiels, remplis de globules rouges, se trouve ainsi renforcée par un véritable réseau conjonctif péri et intra-acineux. *Sclérose et globules suivent un trajet parallèle en raison même de la capillarite.*

Ces altérations ne sont point spéciales à la cirrhose veineuse alcoolique : on peut les observer également dans la

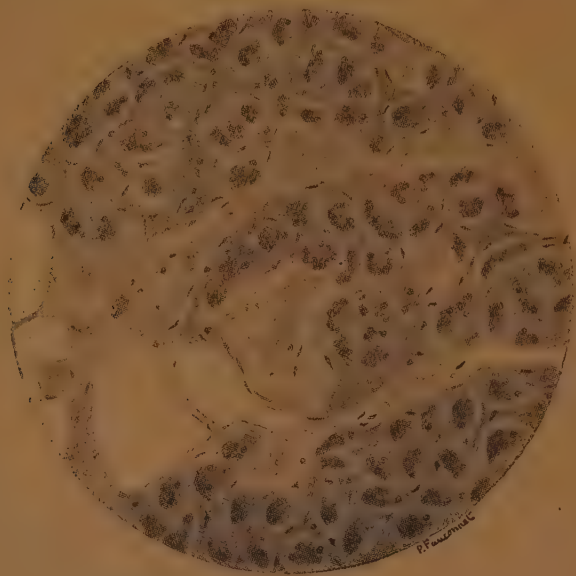


FIG. 15 — Le pancréas dans la cirrhose veineuse. Obj. 6, ocul. 2. Stiassnie.

Congestion et inflammation parallèle des vaisseaux capillaires. Réaction inflammatoire inter et intra-acineuse Fragmentation des acini.

pancréatite interstitielle des tuberculeux ; ici, le processus affecte une allure subaiguë et les éléments inflammatoires, beaucoup plus jeunes, sont représentés par des cellules lympho-conjonctives. De même, on constate de semblables modifications à l'examen du pancréas cardiaque, réserves faites sur le pancréas des athéromateux, dont les lésions relèvent de la sclérose artérielle et non point de l'insuffisance valvulaire. Enfin, dans la lithiase et la cirrhose biliaires, nous avons men-

tionné la congestion du pancréas et la présence, au niveau de ses capillaires, d'une véritable réaction diapédétique. En pareil cas, la cirrhose n'est point toujours interlobulaire, comme l'affirment les descriptions classiques ; elle n'a pas nécessairement pour foyers d'origine les canaux excréteurs épaissis ; souvent l'hyperplasie conjonctive présente une topographie intralobulaire et interacineuse, et une observation de M. Ravaut en fournit un exemple frappant par le type extrême des lésions qu'elle relate et les déductions pathogéniques qu'elle peut entraîner.

RAVAUT (Absès aréolaire du foie d'origine lithiasique ; pyléphlébite secondaire. *Bulletins Société anatomique*, décembre 1897, page 939). — Le pancréas présente, au niveau de sa tête, une induration faisant corps avec la masse fibreuse développée autour de la veine porte. Histologiquement, on remarque des travées de tissu conjonctif, au centre desquelles on voit des vaisseaux à parois épaissies. Ce tissu conjonctif pénètre dans les espaces interacineux, et c'est à son abondance que doit être due l'induration de la glande.

Veine porte : Sur une coupe perpendiculaire à son axe et sur une portion prélevée dans la région où ses parois sont épaissies, on retrouve tous les signes d'une périphlébite ancienne et d'une endophlébite récente.

Ces exemples divers témoignent, en clinique, des troubles circulatoires et des altérations dont le système porte est le siège au niveau du pancréas. Dans leur intensité, on observe tous les intermédiaires, depuis l'oblitération des gros troncs veineux jusqu'à l'inflammation des vaisseaux capillaires et la sclérose qui se développe en suivant leur distribution. Ces troubles circulatoires semblent intervenir dans toutes les variétés de cirrhoses hépatiques, mais ils appartiennent en propre à la cirrhose veineuse.

Données expérimentales. — L'EXPÉRIMENTATION nous a permis de les reproduire et de pénétrer plus avant dans leur pathogénie.

Nous avons repris les expériences de Hlava, en pratiquant sur le chien et sur le cobaye :

1° *La ligature incomplète de la veine porte et du petit épiploon ;*

2° *La ligature de la veine splénique à sa terminaison.*

Nos observations portent sur huit animaux, sacrifiés par saignée dans un délai variable, entre deux et dix mois ; à ces dates extrêmes, l'examen microscopique du pancréas nous a permis de constater des altérations très différentes :

Au deuxième mois, l'examen microscopique nous révèle une forte congestion des veines et des vaisseaux capillaires, mais il existe encore des lésions accusées, qui portent à la fois sur le tissu interstitiel et sur le parenchyme,

Les acini sont fragmentés et leurs cellules anguleuses, irrégulières, semblent déchiquetées, séparées à leur base par de véritables dentelures. Leurs affinités colorantes sont cependant conservées et la zone apicale se distingue nettement de la portion basale, qui fixe fortement les colorants basiques. Le cytoplasme renferme de petites vacuoles qui lui donnent un aspect granuleux, et, en certains points, ces vacuoles se fusionnent pour former de grosses vésicules arrondies. Il existe de la dégénérescence granulo-graisseuse du cytoplasme. Par contre, le noyau est peu altéré ; ses contours sont nettement limités ; on reconnaît le nucléole à sa coloration massive, et même on peut noter l'hyperplasie de plusieurs éléments nucléaires.

Les îlots de Langerhans, que compriment les capillaires congestionnés, sont pâles, décolorés, et l'on distingue difficilement les détails de leurs noyaux.

Le tissu interstitiel traduit également les désordres que subit tout l'organe. Les capillaires sont remplis de globules rouges, et une ligne de substance collagène dessine leurs parois. Les veines sont également congestionnées et des cellules fixes, embryonnaires, rayonnent à leur périphérie. Elles envahissent le lobule, séparent les éléments qui le constituent

et le tissu conjonctif jeune réalise ainsi une sclérose intra-lobulaire et intra-acineuse.

Au quatrième et au sixième mois, les lésions sont sensiblement identiques ; nous n'insisterons point sur quelques diffé-

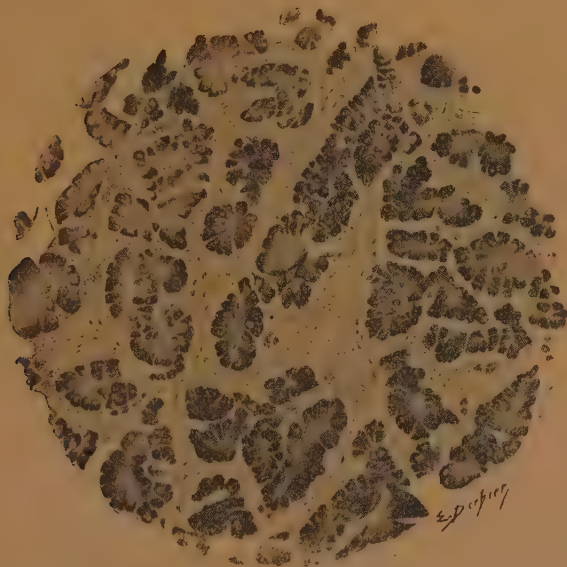


Fig. 16. — Sclérose expérimentale du pancréas, deux mois après une ligature incomplète de la veine porte.
Ocul. 2: Objectif 8. Stiassnie.

Congestion capillaire ; sclérose intra-lobulaire et intra-acineuse. — Fragmentation des acini ; dégénérescence granuleuse du cytoplasme, multiplication des noyaux vacuolaires.

rences de détail, et nous opposerons immédiatement à la description précédente le type extrême des altérations chroniques que nous avons provoquées.

Au dixième mois, leurs caractères essentiels se résument en la congestion veineuse, la sclérose périvasculaire, l'atrophie glandulaire et la lipomatose.

Le tiers de la préparation est occupé par le tissu lipomateux. Ses mailles polygonales, constituées par de minces

lamelles conjonctives, environnent les lobules, les séparent, isolant de place en place des segments d'acini. Ailleurs, ce tissu aréolaire ne renferme que des vaisseaux, sans aucune trace de parenchyme glandulaire.

Les veines sont distendues par de véritables amas de glo-

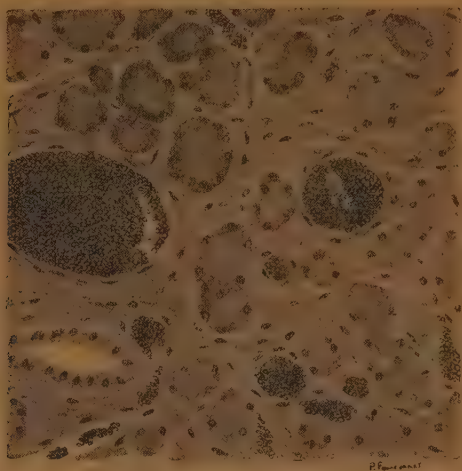


FIG. 17 — Sclérose du pancréas, dix mois après la ligature de la veine splénique. Objectif 8. Ocul. 4. Stiassnie.

Congestion massive des veines ; épaissement fibreux de leurs parois ; sclérose péri-veineuse et péri-capillaire. La dissociation des acini par le tissu scléreux contraste avec l'intégrité du cytoplasme et des noyaux.

bules rouges, et leur coloration massive attire immédiatement l'attention.

Sur leurs grosses ramifications, il est impossible de reconnaître la tunique musculaire ; elle est dissociée par les éléments conjonctifs, cellules fusiformes et fibres adultes, et ce tissu néoformé, *sclérose périveineuse et péri-capillaire*, se continue sans transition avec la trame interstitielle qui sépare les acini et envahit les îlots de Langerhans. Cependant, les artères paraissent entièrement normales et l'épithélium des canaux excréteurs n'est point desquamé ; mais les parois de

ces canaux renferment de gros capillaires qui sont remplis de globules rouges.

La distribution normale des acini est complètement modifiée. La glande est dissociée par la sclérose intra-lobulaire et intra-acineuse. On reconnaît toutefois les tubes glandulaires. Ils sont séparés par de larges bandes de tissu conjonctif, mais leurs cellules sont régulièrement ordonnées et leurs noyaux distincts. L'intégrité des éléments parenchymateux qui ont persisté contraste même à cette période avec l'intensité de la sclérose et de la transformation lipomateuse.

Dans l'observation que nous venons de résumer, une réaction inflammatoire de date plus récente se surajoute encore au processus interstitiel, dont l'évolution chronique remonte à plusieurs mois. Sur le fond uniforme des globules rouges que renferment les veinules, on aperçoit un fin piqueté de polynucléaires; on retrouve la même infiltration dans les tuniques sclérosées; en un mot, on reconnaît l'existence d'une véritable phlébite aiguë.

C'est avec de nombreuses réserves que l'on doit concevoir, dans ces expériences, le mécanisme de la transformation fibreuse. La sclérose du pancréas a-t-elle une origine inflammatoire? Représente-t-elle, au contraire, une lésion dystrophique? Nous retrouvons ici les deux doctrines générales qui se partagent les esprits à propos de toutes les cirrhoses. Pour les partisans de la théorie inflammatoire, la stase veineuse favorisera, sans doute, l'infection microbienne. A la périphérie du vaisseau, le tissu conjonctif, jusqu'alors indemne, réagira, s'infiltrant de cellules rondes, que remplaceront plus tard les faisceaux fibrillaires.

Suivant la théorie dystrophique, on admettra que le tissu fibreux, tissu banal qui remplit tous les vides, représente un processus cicatriciel consécutif à la dégénérescence du parenchyme.

Quelle que soit la pathogénie invoquée, *il est possible d'ob-*

tenir la sclérose du pancréas à la suite de ligatures vasculaires du système porte, et cette sclérose est périveineuse et péricapillaire. A la faveur de ces données expérimentales, nous nous proposons de discuter l'histogénèse des altérations observées en clinique.

OBSERVATIONS

1^o Ligatures vasculaires du système porte:

Exp. n° 49. — Ligature incomplète du tronc de la veine porte.

Chienne noire, 3 mois, 6 kilogrammes. Sacrifiée par saignée au deuxième mois.

Pancréatite scléreuse intralobulaire et intra-acineuse.

Le 30 octobre 1908, ligature de la veine porte par un double fil de soie; très légère compression. Le 2 novembre, hémorragies intestinales, qui persistent jusqu'au 5.

Le 24 décembre, nouvelle opération: on prélève un fragment du pancréas, qui est libre de toute adhérence avec les plans superficiels et profonds. L'animal est sacrifié le 26.

L'examen histologique des fragments prélevés révèle une forte congestion des veines et des vaisseaux capillaires; mais il existe encore des lésions accusées qui portent à la fois sur le tissu interstitiel et sur le parenchyme.

Les acini sont fragmentés et leurs cellules anguleuses, irrégulières, semblent déchiquetées, séparées à leur base par de véritables dentelures. Leurs affinités colorantes sont cependant conservées et la zone apicale se distingue nettement de la portion basale qui fixe fortement les colorants basiques. Le cytoplasme renferme de petites vacuoles qui lui donnent un aspect granuleux et, en certains points, ces vacuoles se fusionnent pour former de grosses vésicules arrondies. Il existe de la dégénérescence granulo-graisseuse du cytoplasme. Par contre, le noyau est peu altéré; ses contours sont nettement limités, on reconnaît le nucléole à sa coloration massive et même on peut noter l'hyperplasie de plusieurs éléments nucléaires.

Les flots de Langerhans, que compriment les capillaires congestionnés, sont pâles, décolorés, et l'on distingue difficilement les détails de leurs noyaux.

Le tissu interstitiel traduit également les désordres que subit tout l'organe. Les capillaires sont remplis de globules rouges et une ligne de substance collagène dessine leur paroi. Les veines sont congestionnées et des cellules fusiformes rayonnent à leur périphérie. Celles-ci envahissent le lobule, séparent les éléments qui le constituent

et le tissu conjonctif jeune réalise sclérose intralobulaire et intra-acineuse.

Exp. n° 80. — Chien, 8 kilogrammes, 4 mois. *Ligature de la veine splénique à sa terminaison.* Survie : 4 mois (3 février-29 mai 1909). L'animal est sacrifié par saignée.

AUTOPSIE. — Le pancréas semble induré et l'on remarque à sa surface un léger piqueté hémorragique.

Le foie, de couleur gris fer, est diminué de volume.

Examen histologique. — Pancréas : Réaction interstitielle. — Les veines et les capillaires sont remplis de globules rouges et le réseau vasculaire renferme dans ses mailles les acini fragmentés. La paroi des capillaires est renforcée par des cellules fusiformes qui tendent à dissocier les éléments cellulaires.

Lésions parenchymateuses. — La base des cellules est dentelée, irrégulière ; en certains points, elle a presque complètement disparu et seule persiste la zone apicale. Acidophilie. Grosses vacuoles cytoplasmiques. Le noyau se présente comme une vésicule claire sans nucléole.

En résumé, dégénérescence granulo-graisseuse de l'acinus et réaction interstitielle suivant les vaisseaux capillaires.

Exp. n° 83. — Chienne mouton, 4 mois, 7 kilogrammes. *Ligature de la veine splénique à sa terminaison.* Survie : 5 mois (3 février-5 juillet 1909). Sacrifiée par saignée.

Examen histologique. — Réaction interstitielle du pancréas. La périphérie des veines congestionnées est le siège d'une notable prolifération conjonctive. La sclérose suit encore les capillaires remplis de globules rouges ; elle est constituée par des éléments fusiformes et des cellules lympho-conjonctives.

Lésions cellulaires. — Fragmentation très accusée des acini et disparition presque complète de la zone basale. Acidophilie et légère dégénérescence granuleuse. Le noyau semble indemne.

En dehors de la fragmentation, les altérations cytoplasmiques sont moins marquées que dans l'observation n° 80. La réaction conjonctive est, par contre, plus manifeste.

Exp. n° 53. — Cobaye, 450 grammes. Le 10 novembre 1908, *ligature de la veine splénique à sa terminaison.* Sacrifié par saignée le 3 mars 1909.

Examen histologique. — Le pancréas n'est point congestionné, mais on remarque la fragmentation très nette des acini et la disposition inter et intra-acineuse des travées fibrillaires et des cellules lympho-conjonctives.

Les parois artérielles ne sont pas épaissies ; les canaux excréteurs sont le siège d'une angiopancréatite chronique, de date ancienne vraisemblablement, car on observe des altérations analogues au niveau des canaux biliaires. Acini en dégénérescence granulo-graisseuse.

Exp. n° 92. — Chien, 4 kilogrammes. *Ligature de la veine splénique à sa terminaison* (24 février-3 mai 1909).

Examen histologique. — Congestion des capillaires inter-acineux. Sur leur trajet, cellules lympho-conjonctives; pas de sclérose véritable. Fragmentation et dégénérescence granulo-graisseuse des acini.

Exp. n° 93. — Cobaye, 300 grammes. *Ligature de la veine splénique à sa terminaison* (24 février-3 mai 1909).

Examen histologique. — Congestion inter-acineuse. Cellules fusiformes suivant les capillaires. Rétraction des éléments parenchymateux, acidophiles et finement vacuolaires. Noyaux condensés, basophiles. Canaux excréteurs sensiblement normaux.

Exp. n° 45. — Cobaye, 380 grammes. *Ligature de la veine splénique.* Survie : 8 mois (1^{er} juillet-6 mars 1909). Sacrifié par saignée.

Pas de lésions acineuses ou langerhansiennes.

Exp. n° 4. — Cobaye, 350 grammes. *Ligature de la veine splénique.* Survie : 40 mois. Congestion veineuse, scléro-lipomatose, atrophie du pancréas.

Le 24 décembre 1906, on pratique la ligature de la veine splénique à sa terminaison, en évitant de comprendre l'artère. L'animal est sacrifié par saignée le 5 octobre 1907.

Examen histologique. — Les altérations essentielles se résument en la sclérose périvasculaire, la congestion veineuse, l'atrophie glandulaire et la lipomatose.

Le tiers de la préparation est occupé par le tissu lipomateux. Ses mailles polygonales, constituées par de minces lamelles conjonctives, environnent les lobules, les séparent, isolant de place en place des segments d'acini. Ailleurs, le tissu aréolaire ne renferme que des vaisseaux, sans aucune trace de parenchyme.

Les veines sont distendues par de véritables amas de globules rouges et leur coloration massive attire immédiatement l'attention. Sur leurs grosses ramifications, il est impossible de reconnaître la tunique musculaire. Elle est dissociée par les éléments conjonctifs, cellules fusiformes et fibres adultes, et ce tissu néoformé se continue sans transition avec la trame interstitielle qui sépare les acini et envahit les îlots de Langerhans. Cependant, les artères paraissent entièrement normales et l'épithélium des canaux excréteurs n'est point desquamé, mais les parois de ces canaux renferment de gros capillaires qui sont remplis de globules rouges.

La distribution normale des acini est complètement modifiée.

La glande est dissociée par la sclérose intra-lobulaire et intra-acineuse. On reconnaît toutefois les tubes glandulaires. Ils sont séparés par de larges bandes de tissu conjonctif, mais leurs cellules sont régulièrement ordonnées et leurs noyaux distincts. L'intégrité des éléments parenchymateux qui ont persisté contraste même avec l'intensité de la sclérose et de la transformation lipomateuse.

Une réaction inflammatoire, de date plus récente, se surajoute encore au processus interstitiel, dont l'évolution chronique remonte à plusieurs mois. Sur le fond uniforme des globules rouges que renferment les veinules, on aperçoit un fin piqueté de polynucléaires ; on retrouve la même infiltration dans les tuniques sclérosées ; en un mot, on reconnaît l'existence d'une véritable phlébite aiguë.

Exp. n° 88. — Chien noir, 6 mois, 40 kilogrammes. Le 7 février 1908, *ligature complète du pédicule hépatique*. Survie : 42 heures.

Le pancréas et la rate sont gorgés de sang ; le foie est pâle, jaunâtre.

Examen histologique. — Très forte congestion veineuse et placards hémorragiques dans l'intervalle des lobules et des acini.

Fragmentation des cellules, dégénérescence granulo-graisseuse. Acidophilie ; vacuolisation du noyau.

Exp. n° 99. — Cobaye mâle, 320 grammes. *Ligature de la veine porte*, le 20 juillet 1909. Une heure plus tard, injection sous-cutanée de 0 gr. 50 de trypsine en solution physiologique. Survie : deux heures.

Abondante hémorragie intrapéritonéale. Les acini pancréatiques sont entièrement dissociés par l'hémorragie. Légère dégénérescence granuleuse du cytoplasme. Le noyau conserve son nucléole.

Exp. n° 100. — Cobaye mâle, 300 grammes. Survie : 1 heure. — Opération identique.

Examen histologique. — Le pancréas est encore plus congestionné que le précédent. De véritables taches hémorragiques marquent le siège des îlots de Langerhans. Forte fragmentation des acini. Par contre, le cytoplasme et le noyau ne sont pas dégénérés.

Exp. n° 81. — Chien noir, 2 kilogrammes. *Ligature de la veine splénique et de la veine pancréatico-duodénale*. Survie : 42 heures. Opéré le 3 février 1909. La tête du pancréas est transformée en un véritable caillot.

Examen histologique. — Indique la distribution de l'exsudat fibreux qui sépare les lobules et les acini. Il montre encore des lésions cellulaires très accusées : fragmentation, acidophilie, vacuolisation du noyau, dégénérescence granuleuse du cytoplasme.

Exp. n° 8 bis. — Lapin, 3.200 grammes. Stase veineuse. *Asphyxie par ouverture de la plèvre*. Mort en 10 minutes (11 juillet 1908).

Foie et pancréas très congestionnés.

Examen histologique. — Les veines et les capillaires pancréatiques sont remplis de globules rouges, mais on remarque surtout les lésions cellulaires. L'acinus est fragmenté, les cellules séparées à leur base ont une forme ovoïde, en flamme de bougie. Le cytoplasme est rempli de petites vacuoles et le noyau semble vésiculeux. Certains éléments

nucléaires sont, par contre, condensés et prennent fortement les colorants basiques.

En somme : congestion et forte dégénérescence granuleuse des acini.

Exp. n° 42. — Lapin, 3 kilogrammes. Tué le 3 octobre 1908 *par asphyxie*. Ouverture de la plèvre. Mort en 6 minutes.

Examen histologique. — Pancréas très congestionné. Fragmentation des acini. Dégénérescence granuleuse du cytoplasme. Hyperplasie vacuolaire du noyau. Disparition du nucléole.

Exp. n° 55. — Chienne griffon, 2 ans, 8 kilogrammes. *Ligature complète de la veine porte*. Opérée le 23 novembre 1908. Survie : 24 heures.

Hémorragies pancréatiques. — Le pancréas renferme de gros caillots sanguins distribués en larges placards au niveau de la tête.

Examen histologique. — Congestion énorme des veines et des vaisseaux capillaires. Les acini ont éclaté ; ils sont dilacérés par les globules rouges.

Les cellules fragmentées ont leur base dentelée, irrégulière. Leur coloration est acidophile. Le noyau est vacuolaire, sans nucléole. Sur certains éléments, le nucléole persiste, quoiqu'il soit acidophile.

Les îlots de Langerhans sont très congestionnés et fixent mal les colorants basiques.

Exp. n° 87. — Chienne mouton, 14 kilogrammes. *Ligature complète de la veine porte*. Opérée le 9 février 1907. Sacrifiée par saignée le 11 février. La tête du pancréas est très congestionnée.

Examen histologique. — Un fort réseau fibrillaire dissocie les lobules et sépare les acini. Il renferme dans ses mailles des amas de globules rouges. On remarque la fragmentation des cellules dont la base est déchiquetée, irrégulière. Acidophilie et dégénérescence granulo-graisseuse du cytoplasme. Gros noyaux vésiculeux, habituellement sans nucléole ; ceux qui persistent sont acidophiles.

En somme : hémorragie pancréatique et beau type de dégénérescence cellulaire.

2° Ligatures du petit épiploon.

Exp. n° 36. — Cobaye roux et blanc, 300 grammes. Le 25 juillet 1908, ligature en masse du petit épiploon. Meurt une heure plus tard.

AUTOPSIE. — Forte congestion du pancréas et de la masse intestinale.

Examen histologique. — Pancréas : Distension des veines et des capillaires par des amas de globules rouges. Hémorragies au niveau des îlots de Langerhans. Dissociation des acini ; cependant, les cellules sont peu fragmentées. Très légère cytolyse et intégrité du noyau.

Foie : Dégénérescence granulo-graisseuse, surtout dans la zone périportale du lobule.

Exp. 41. — Cobaye noir, 500 grammes. Ligature du cholédoque et de la veine porte (16 septembre 1908). Survie : 12 heures.

Autopsie. — Le foie est légèrement congestionné à sa surface et, à la coupe, on remarque des tâches jaunâtres, visibles surtout au niveau du bord antérieur. La vésicule biliaire est très distendue.

Examen histologique. — Foie : Dégénérescence granulo-graisseuse et foyer d'apoplexie biliaire. Légères réactions inflammatoires autour des canaux de l'espace porte.

Pancréas : Faible congestion vasculaire. Peu de fragmentation, noyaux bien colorés. On note surtout une réaction interstitielle lymphoïde, manifeste dans les îlots de Langerhans.

§ 2. — La pancréatite hémorragique et l'hypertension portale.

Nous avons montré le rôle des troubles circulatoires du système porte dans la pathogénie des scléroses du pancréas. Au processus lent et chronique qui réalise ces modifications histologiques, on peut opposer les brusques variations de la tension veineuse, entraînant avec elles de véritables pancréatites aiguës, hémorragies et stéato-nécrose. Diverses conditions expérimentales nous ont permis de reproduire ces dernières altérations.

Données expérimentales. — Nous passons sous silence les hémorragies intraglandulaires que provoque facilement la ligature complète de la veine porte. Évitant d'exercer le moindre traumatisme sur les gros vaisseaux dont le pancréas est tributaire, nous avons eu recours aux *injections intra-hépatiques* pour modifier la tension sanguine, et divers agents toxiques, infectieux, mécaniques nous ont permis de réaliser ces troubles circulatoires.

Nos observations ont porté sur une trentaine d'animaux (chiens, lapins, cobayes). Après laparotomie, nous injectons en plusieurs points du parenchyme hépatique quelques gouttes, ou même plusieurs centimètres cubes du liquide que nous voulions éprouver ; la pointe du thermocautère arrête facilement la petite hémorragie provoquée

par la piqûre de la glande. Dans tous les cas, nous avons soin de ne pas soulever le bord antérieur du foie et de n'exercer aucun tiraillement sur le petit épiploon. Puis, l'animal était mis en observation durant des heures consécutives et, lorsqu'on pouvait prévoir sa terminaison prochaine, il était sacrifié par saignée. Immédiatement les pièces étaient fixées au Laguesse ou au sublimé iodé. La coloration différait suivant la méthode : nous avons employé le Galeotti, mais surtout le bleu de toluidine-éosine.

Les lésions du foie traumatisé varient naturellement suivant le liquide injecté et, tandis que le phosphore provoque de la stéatose et de la nécrose, on peut observer une véritable réaction leucocytaire après certaines inoculations microbiennes. Mais, le plus souvent, le phénomène essentiel se traduit par la congestion du parenchyme et de l'espace porte. *Cette congestion se retrouve dans les veines pancréatiques.*

L'altération la plus fréquente est ici la *distension des vaisseaux capillaires*. Un véritable réseau de globules rouges enserme dans ses mailles les acini et les cellules des îlots de Langerhans. Cependant, les divers éléments glandulaires subissent la cytolyse de leur protoplasme; leur noyau devient vacuolaire, perd son nucléole et se présente sous la forme d'une grosse vésicule arrondie.

Un degré en plus et *l'hémorragie apparaît. Elle débute au niveau des îlots de Langerhans* et ce fait concorde exactement avec le rôle sanguin et la richesse vasculaire de ces éléments, qui sont appendus aux branches du système porte. Sur certaines pièces expérimentales, notamment après l'injection intra-hépatique de collargol, de nucléinate de soude, le microscope montre de place en place ces petits foyers hémorragiques; ils correspondent uniquement aux îlots infiltrés de globules rouges.

A un stade plus avancé, les veines sont gorgées de sang et les capillaires éclatent; l'hémorragie dilacère les acini et les lobules, elle fuse dans les espaces interstitiels : *le véri-*

table infarctus est constitué. L'huile phosphorée, la dilution dans l'eau physiologique d'une culture de bacille de Koch, les injections de collargol, d'acide chromique nous ont permis d'obtenir plusieurs exemples de ces hémorragies. Notons l'absence de réaction inflammatoire; les capillaires ne renferment point de leucocytes et les canaux excréteurs conservent un épithélium normal, mais les vaisseaux qui sillonnent leurs parois sont remplis de globules rouges.

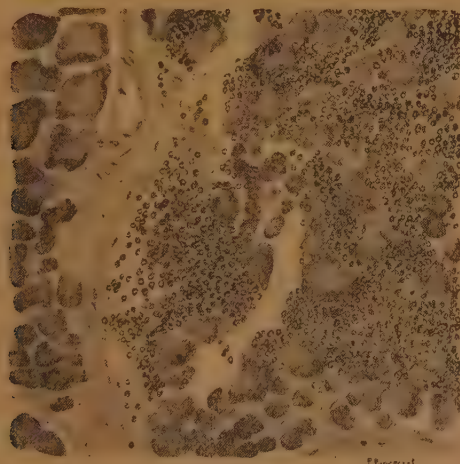


FIG. 18. — Hémorragie pancréatique expérimentale après injection intra-hépatique de collargol.

Objectif 6. Ocul. 2. Stiasnie.

L'hémorragie dilacère les acini qui sont en dégénérescence granulo-graisseuse

Dans certains cas, enfin, la nécrose s'est associée à l'infarctus. Nous l'observons sur la coupe d'un pancréas de cobaye qui avait reçu en injections intra-hépatiques 2 centimètres cubes d'acide chromique à 1 p. 100. Les veines ont éclaté, une nappe sanguine les entoure et s'épanche dans le tissu interstitiel. Cependant, le parenchyme présente des aspects très divers si l'on déplace la préparation dans le champ micros-

copique : ici, le lobule semble normal ; les acini ne traduisent qu'une légère dégénérescence granulo-graisseuse, le nucléole est encore distinct et les grains chromatiniens des ilots de Langerhans sont conservés. Le lobule voisin est, par contre, entièrement nécrosé ; on ne reconnaît à son niveau aucune trace de structure cellulaire. Sa coloration est fortement acidophile et tranche sur la teinte bleuâtre que donne à l'ensemble de la coupe le bleu de toluidine. Le lobule adjacent est, lui aussi, acidophile, mais les acini ont conservé leur noyau et leur morphologie. C'est ainsi que les zones normales, détruites ou altérées se succèdent alternativement, sans qu'il soit possible de préciser leur répartition bien exacte.

Dans l'intervalle de plusieurs lobules nécrosés, le tissu interstitiel renferme encore de grosses vésicules arrondies, que rendent anormales leur grand nombre et leur volume. Nous avons retrouvé à ce niveau la présence d'acides gras saponifiés. Il existait d'ailleurs de petites taches blanchâtres disséminées à la surface du péritoine.

Comment expliquer la stéato-nécrose et l'hémorragie qui caractérisent cette dernière observation ? Avant d'admettre aucune hypothèse, nous rappellerons les expériences de contrôle que nous avons entreprises :

1° La simple ligature de la veine porte, pratiquée sur seize animaux, nous a permis d'obtenir des hémorragies ou des scléroses du pancréas. Elle n'a point déterminé de stéato-nécrose.

2° Sur 60 animaux inoculés par voie sous-cutanée, l'acide chromique, la trypsine et d'autres agents toxiques ou infectieux ont provoqué diverses dégénérescences parenchymateuses. Jamais ces altérations n'ont été localisées au pancréas avec une pareille intensité.

3° Une seule fois sur 30 expériences, les injections intra-hépatiques de divers agents toxiques ou infectieux ont entraîné

la stéato-nécrose. Mais cette dernière n'atteignait que le pancréas. Une coupe du rein, qui intéresse l'organe en sa totalité, traduit surtout la congestion des glomérules et, si l'on retrouve quelques cylindres dans les tubes excréteurs, il n'existe qu'une légère cytolyse des tubes contournés. Le degré des lésions ne dépasse pas en intensité celui que l'on observe après la moindre toxi-infection sanguine.

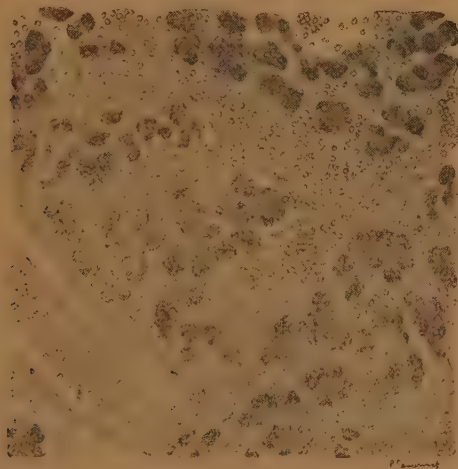


FIG. 19. — Hémorragie pancréatique expérimentale, après injection intra-hépatique de nucléinate de soude.

Obj. 6. Ocul. 4. Stéassnie.

Rupture vasculaire, dissociation des acini; dégénérescence vacuolaire de leurs noyaux.

Ce qui revient à dire : il est exceptionnel d'obtenir la stéato-nécrose et à elle seule l'intoxication ne peut la provoquer ; inversement, l'hypertension sanguine ne suffit pas à produire cette dégénérescence. Mais, dans notre observation, les deux conditions expérimentales se trouvent réunies. En déterminant la fragmentation des acini et la dystrophie des éléments glandulaires, les troubles circulatoires ont une double conséquence : ils favorisent l'action élective des substances toxiques sur un parenchyme dont la vitalité est diminuée; ils modifient

en outre la sécrétion normale du suc pancréatique. Le rôle de l'hypertension portale semble complexe ; il n'en est pas moins manifeste.

OBSERVATIONS

Injectons intrahépatiques de divers agents toxiques.

Exp. n° 35. — Cobaye, 300 gr. *Injection d'acide chromique. Pancréatite hémorragique et stéato nécrose.*

Le 25 juillet 1908, injection intra-hépatique de 4 cmc. d'acide chromique à 1 p. 100. Cette inoculation est faite en plusieurs points du parenchyme ; on a soin de n'exercer aucun tiraillement sur le petit épiploon. L'animal meurt le 27, 48 heures après l'opération.

AUTOPSIE. — Dès l'ouverture de la cavité abdominale, on remarque, à la surface de l'épiploon, de petites taches blanchâtres, ayant les dimensions d'un grain de millet ; ces taches sont également visibles en plusieurs points du gros intestin. Le foie présente sa coloration normale et le pancréas paraît congestionné.

Examen histologique. — Foie : On observe, sur la même coupe, plusieurs zones entièrement nécrosées, correspondant chacune à deux ou trois lobules. Dans l'intervalle, le parenchyme traduit une légère dégénérescence granuleuse. Faible congestion et absence de réaction inflammatoire au niveau de l'espace porte.

Pancréas : Un faible grossissement permet de distinguer plusieurs zones. Ici, le parenchyme est entièrement nécrosé ; on ne distingue aucune trace de structure cellulaire et la coloration acidophile tranche sensiblement sur la teinte lilas que donnent à l'ensemble de la coupe les colorants basiques. Le lobule adjacent est, lui aussi, acidophile ; mais les acini sont facilement reconnaissables à leurs noyaux nettement colorés, franchement basophiles. Plus loin, les acini sont relativement indemnes. Il n'existe qu'une légère dégénérescence granuleuse et le noyau n'est point vacuolaire ; il paraît très condensé. C'est ainsi que les zones normales, détruites, ou simplement altérées, se succèdent sous le champ du microscope sans qu'il soit possible de préciser leur topographie bien exacte. Les îlots de Langerhans ont leurs noyaux fortement condensés et sont très nettement basophiles.

Le tissu interstitiel renferme de véritables placards hémorragiques. Au centre de la coupe, une grosse veine, bourrée de globules rouges, a éclaté ; son contenu fuse dans l'intervalle des lobules et des acini. Les capillaires sont très congestionnés. Mais on remarque encore de grosses vésicules arrondies, en grand nombre autour des zones nécrosées et dans le tissu interstitiel qui sépare les lobules altérés.

En résumé, la congestion veineuse et les hémorragies interstitielles s'associent à la stéatose et à la nécrose du parenchyme glandulaire. La nécrose est inégalement répartie ; à côté de lobules entièrement détruits, on observe des zones qui sont complètement indemnes.

Exp. n° 8. — Lapin gris, 3 500 grammes. *Injection de nucléinate de soude.* Le 13 juillet 1908, injection de 3 centimètres cubes d'une solution de nucléinate à 1 p. 100. L'animal meurt le 22 novembre 1908.

Examen microscopique. — Foie : Congestionné dans la zone centrolobulaire. Réaction lymphoïde de l'espace porte (angiocholite). Dégénérescence granuleuse du parenchyme.

Pancréas : Cet organe est le siège de fortes hémorragies interstitielles, principalement les îlots de Langerhans. Les acini sont fragmentés ; leur portion basale a presque complètement disparu ; seuls persistent la zone apicale et le noyau vésiculeux sans nucléole.

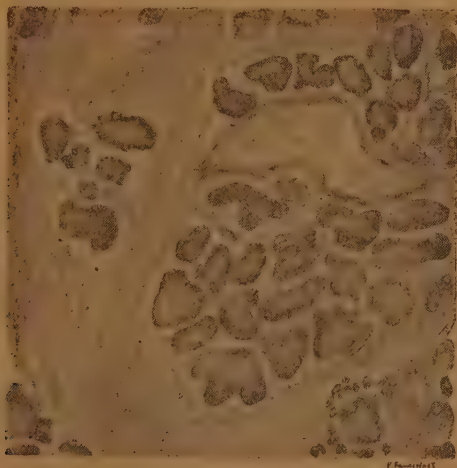


FIG. 20. — Congestion veineuse du pancréas et réaction fibrillaire inter et intra-acineuse, à la suite d'une injection intra-hépatique d'une solution d'urée.

Objectif 6. Ocul. 4. Stiassnie.

Fragmentation et dégénérescence granuleuse des acini.

Exp. n° 9. — Lapin gris, 3.000 grammes. *Injection de nucléinate de soude.* Le 13 juillet 1908, expérience analogue à la précédente. L'animal est sacrifié par saignée le 24 mai 1909.

Examen histologique. — Foie : Forte dégénérescence grasseuse, faible réaction inflammatoire.

Pancréas : Dégénérescence granulo-grasseuse des acini, dont le cytoplasme est rempli de vacuoles. Gros noyau vésiculeux sans nucléole. Pas de congestion ni de réaction interstitielle.

Exp. n° 52. — Chien roux, 5 kilog. *Injection de phosphore.*

Le 17 novembre 1908, injection par la veine splénique de 3 centimètres cubes d'huile phosphorée à 1/100.

Une heure après l'opération : vomissements de sang et selles sanglantes. L'animal est sacrifié par saignée 15 heures plus tard.

AUTOPSIE. — La moitié gauche du foie est sillonnée de marbrures blanchâtres et de taches violacées. La moitié droite est d'aspect normal. Les deux lobes semblent distincts. Les reins sont congestionnés ; le pancréas et la rate ne paraissent point modifiés.

Examen histologique. — Foie : Stéatose diffuse à prédominance péri-portale. Légère congestion.

Pancréas : Riche vascularisation. Veines et capillaires remplis de globules rouges. Les acini ne sont pas fragmentés, mais dégénérescence granuleuse du cytoplasme et gros noyaux vacuolaires sans nucléole ou avec nucléole acidophile.

Exp. n° 18. — Lapin, 2.500 grammes. *Injections de collargol.*

Le 14 juillet 1908, injection intra-hépatique de 2 centimètres cubes de collargol.

Le 27 février 1909, nouvelle laparotomie et injection de 8 centimètres cubes. L'animal est sacrifié le 20 mai.

Examen histologique. — Foie : Forte réaction lympho-conjonctive de l'espace porte ; une véritable couronne lymphoïde entoure les canaux biliaires, dont l'épithélium semble proliféré.

A la périphérie, la sclérose pénètre le lobule ; elle environne les portions nécrosées du parenchyme. Lésions cellulaires manifestes ; dégénérescence granulo-graisseuse. Hyperplasie et vacuolisation des noyaux.

Pancréas : Forte congestion capillaire et, en certains points, véritables hémorragies interstitielles, surtout au niveau des îlots de Langerhans. Fragmentation des acini et réaction fibrillaire intralobulaire et intra-acineuse. Faible dégénérescence nucléaire.

Exp. n° 19. — Lapin, 3.500 grammes. *Injection de collargol.* Le 14 juillet 1908, injection intra-hépatique de 10 centimètres cubes de collargol. Survie : 4 heures.

Examen microscopique. — Foie : Congestion et dégénérescence granuleuse. Absence de réaction inflammatoire.

Pancréas : Forte congestion des capillaires et des îlots de Langerhans. Fragmentation des acini et vacuolisation des noyaux. Absence de réaction inflammatoire.

Exp. n° 23. — Lapin gris, 3.000 grammes. *Injection d'adrénaline.* Le 17 juillet 1908, injection d'adrénaline au 1/1000 : 1 centimètre cube en trois points du parenchyme. L'animal meurt une heure plus tard, présentant des convulsions.

Examen microscopique. — Foie : Cytolyse complète des cellules hépatiques. Noyaux en pycnose, fortement condensés. Congestion inter-trabéculaire, centro-lobulaire et portale.

Pancréas : Congestion très marquée des vaisseaux capillaires. Fragmentation des acini, mais intégrité relative du cytoplasme et des noyaux.

Exp. n° 24. — Lapin gris, 2.500 grammes. *Injection d'adrénaline.* Le 17 juillet 1908, expérience analogue à la précédente. Survie : 1 heure.

Examen histologique. — Foie : Congestion et cytolysse très prononcées.

Pancréas : Forte congestion capillaire. Fragmentation légère des acini.

Exp. n° 25. — Lapin gris, 3.000 grammes. *Injection d'adrénaline* le 17 juillet. Expérience analogue aux précédentes. Survie : deux heures.

Examen microscopique. — Foie : Congestion, cytolysse.

Pancréas : Congestion capillaire et faible degré de fragmentation, sans lésions cellulaires.



FIG. 21 — Dégénérescence graisseuse et hémorragies interstitielles du pancréas à la suite d'une injection intrahépatique d'huile phosphorée.

Objectif 2. Ocul. 0. Stiassnic.

Exp. n° 28. — Cobaye, 350 grammes. *Injection de sous-acétate de plomb.* Le 23 juillet 1908, injection intra-hépatique de sous-acétate de plomb (2 gouttes d'une solution très diluée). L'animal est sacrifié le 20 septembre 1908.

Examen microscopique. — Foie : Dégénérescence granulo-graisseuse ; la zone centro-lobulaire est entièrement nécrosée. Légère réaction inflammatoire au niveau de l'espace porte et des capillaires du lobule.

Pancréas : Congestion veineuse et capillaire. Fragmentation légère

des acini ; dégénérescence granuleuse et vacuolisation du noyau. A noter principalement la réaction interstitielle lympho-conjonctive qui suit les vaisseaux capillaires, en particulier au niveau des îlots de Langerhans.

Exp. n° 4. — Lapin, 1.500 grammes. *Injection intra-hépatique de chloroforme.* Le 9 juillet 1908, en quatre points des différents lobes, injection d'une ou deux gouttes du mélange : chloroforme, vaseline, paraffine au 1/40. Cette injection est renouvelée à la dose de 8 centimètres cubes le 10 et le 18 janvier, le 3 et le 27 février 1909. L'animal est sacrifié le 23 mai.

Examen histologique. — Foie : Forte dégénérescence granulo-graisseuse ; acidophilie ; vacuolisation du noyau. Pas de congestion, légère réaction embryonnaire de l'espace porte.

Pancréas : Fragmentation des acini. Très forte dégénérescence granulo-graisseuse. Rétraction de la cellule en flamme de bougie. Gros noyaux vésiculeux, le plus souvent sans nucléole. Pas de congestion ni de réaction inflammatoire.

Exp. n° 5. — Lapin, 1.500 grammes. *Chloroforme intra-hépatique.* Expérience analogue à la précédente. Injections le 9 juillet, le 13 décembre 1908. Sacrifié le 10 janvier 1909.

Examen histologique. — Foie : Cytolyse complète des travées hépatiques. Le tissu se présente sous la forme de larges mailles polygonales, vides de protoplasme. Ces mailles renferment un gros noyau vésiculeux, sans nucléole. L'espace porte est en pleine réaction lympho-conjonctive ; couronne de cellules embryonnaires autour des canalicules, dont l'épithélium proliféré se dispose en plusieurs rangées.

Pancréas : Congestion capillaire très prononcée ; faible réaction lymphoïde péricanaliculaire. Forte fragmentation des acini, cellules basophiles ; nucléoles volumineux, fortement colorés.

Exp. n° 2. — Cobaye, 550 grammes. *Cautérisation de la surface du foie* avec le thermocautère, le 8 juillet 1908. L'animal est sacrifié le 23 mai 1909.

Examen histologique. — Foie : Dégénérescence granuleuse très accusée. Noyaux vacuolaires, sans nucléole. Réaction lympho-conjonctive autour des canaux biliaires avec épaississement fibreux de leur paroi.

Pancréas : Pas de congestion veineuse, mais réaction lymphoïde interstitielle et même épaississement fibreux de la paroi des canalicules. Hyperplasie des îlots de Langerhans. Fragmentation légère et dégénérescence granuleuse des acini.

Exp. n° 3. — Cobaye, 600 grammes. *Cautérisation de la surface du foie* au thermocautère (8 juillet 1908). Tué par saignée le 15 septembre 1908.

Examen microscopique. — Foie : Congestion et forte dislocation des travées hépatiques. Réaction lymphoïde péri-portale et intertrabéculaire. On remarque surtout l'intensité des dégénérescences granuleuse et grasseuse; les noyaux vésiculeux ne renferment pas de nucléole.

Pancréas : Forte congestion capillaire et foyers hémorragiques interstitiels. Dislocation des acini. Réaction lympho-conjonctive péricanaliculaire et périvasculaire. Multiplication des cellules centro-acineuses. A noter encore la dégénérescence granuleuse des acini fragmentés.

Exp. n° 30. — Cobaye, 600 grammes. *Cautérisation du foie* au thermo cautère (24-25 juillet 1908). Le foie est entièrement nécrosé.

Examen histologique. — Pancréas : Faible congestion, absence de réaction interstitielle. Les lésions cellulaires dominent. Fragmentation très prononcée des acini, qui sont réduits à des plaques cellulaires remplies de vacuoles. De place en place, de fines travées à mailles polygonales marquent le siège des éléments glandulaires disparus. Les noyaux qui persistent sont volumineux et contiennent en leur centre une tache laiteuse sans nucléole. Les filaments chromatiniens se disposent en rosace à leur périphérie.

Exp. n° 16. — Lapin, 2.500 grammes. *Injection d'alcool* à 90°. Le 13 juillet 1908, injection intrahépatique de 4 centimètres cubes d'alcool à 90°. Survie; 24 heures.

Examen histologique. — Foie : Nécrose et dégénérescence granuleuse; faible congestion.

Pancréas : Congestion très légère. Faible réaction lymphoïde interstitielle. Fragmentation des acini à leur base. Cependant les cellules et les îlots de Langerhans restent sensiblement normaux.

Exp. n° 19. — Lapin, 2.500 grammes. *Injection d'alcool* à 90°. On observe un ralentissement de la respiration; l'animal ne se réveille complètement que 4 heures plus tard. Survie : 24 heures.

AUTOPSIE. — Foie tuméfié : De grosses taches blanches marquent les points d'inoculation. Pancréas et reins très congestionnés.

Examen microscopique. — Foie : Vastes foyers de nécrose, séparés par des lobules en dégénérescence granuleuse. Congestion et réaction embryonnaire de l'espace porte.

Pancréas : Congestion capillaire. Forte réaction interstitielle lympho-conjonctive. Dégénérescence granuleuse de la portion basale des acini. La zone apicale est acidophile; les noyaux sont très basophiles et très condensés. Cette condensation est également manifeste au niveau des îlots de Langerhans.

Exp. n° 22. — Lapin gris, 3 kilogrammes. *Injections d'alcool.* Le 16 juillet on injecte en trois points du parenchyme trois gouttes d'alcool à 90°. L'animal est sacrifié le 27 février 1909.

Examen histologique. — Foie : Espace porte sclérosé et angiocholite (coccidiose). Pas de lésions cellulaires.

Pancréas : Intégrité complète des acini et absence de réaction interstitielle.

Exp. n° 31. — Cobaye, 400 grammes. *Injection d'acétone.* Le 24 juillet, injection intrahépatique de 4 centimètres cubes d'acétone. L'animal est sacrifié 12 heures plus tard.

Examen histologique. — Foie : Pas de congestion ni de dislocation des travées hépatiques. Acidophilie du cytoplasme et dégénérescence granulo-graisseuse de la zone centro-lobulaire.

Pancréas : Pas de congestion. Réaction des cellules centro-acineuses. Les îlots de Langerhans, très volumineux, présentent de nombreux éléments au noyau condensé, semblables à des lymphocytes. Débris pigmentaires au centre des îlots. Intégrité de l'acinus.

Exp. n° 32. — Cobaye, 400 grammes. *Injection de chlorure de zinc.* Le 24 juillet 1908, après laparotomie, injection en divers points du parenchyme hépatique d'une solution de chlorure de zinc à 1 p. 1000 (2 centimètres cubes). Convulsions un quart d'heure plus tard. L'animal est sacrifié au bout d'une heure.

Examen histologique. — Foie : Dislocation de la travée hépatique et forte congestion. Réaction lymphoïde de l'espace porte et des capillaires du lobule. Légère dégénérescence du cytoplasme.

Pancréas : On retrouve la même réaction lympho-conjonctive. Elle est manifeste au niveau des capillaires interstitiels, des îlots de Langerhans. Légère congestion capillaire. Les acini sont fortement acidophiles ; leur noyau n'est point dégénéré.

Exp. n° 34. — Cobaye, 450 grammes. *Injection de chlorure de zinc.* Le 25 juillet 1908, après laparotomie, injection en plusieurs points du parenchyme hépatique d'une solution très diluée de chlorure de zinc à 1 p. 1000 (3 centimètres cubes). Survie : 24 heures.

Examen histologique. — Foie : Peu de congestion. Dislocation légère des travées hépatiques. Forte dégénérescence granulo-graisseuse du cytoplasme et vacuolisation du noyau.

Pancréas : On remarque l'intensité des lésions cellulaires. Les acini sont segmentés. Les cellules, irrégulières, déchiquetées, prennent fortement les colorants basiques. En plusieurs points, leur protoplasme a presque complètement disparu et les noyaux, séparés par de véritables fissures, se présentent sous la forme de grosses vésicules arrondies sans nucléole ; ailleurs, les noyaux sont réunis en amas au nombre de 5 ou 6 et prennent un aspect mûriforme.

Les îlots de Langerhans sont flous et mal délimités ; quelques cellules sont parfois condensées. Notons encore l'absence de congestion et de réaction lymphoïde interstitielle.

Exp. n° 27. — Cobaye, 550 grammes. *Injection de chlorure de calcium.* Le 21 juillet 1908, injection de 1 centimètre cube de chlorure de calcium (solution au 1/5). L'animal est sacrifié par saignée le 27 février 1909.

Examen histologique. — Foie : Dégénérescence granuleuse. Vacuolisation des noyaux. Faible congestion, légère réaction lympho-conjonctive au niveau de l'espace porte.

Pancréas : Intégrité relative de l'acinus. Légère congestion capillaire. A noter surtout la réaction interstitielle lympho-conjonctive, marquée le long des capillaires et des cellules centro-acineuses. Cette réaction est très manifeste au niveau des îlots de Langerhans.

Exp. n° 26. — Lapin gris, 3.500 grammes. *Injection d'urée.* Le 20 juillet, injection intra-hépatique de 4 centimètres cubes d'une solution d'urée (1 gramme pour 50 centimètres cubes d'eau). L'animal est sacrifié le 13 septembre.

AUTOPSIE. — Le foie est volumineux et présente des marbrures blanchâtres aux points d'injection. Les voies biliaires sont très dilatées. Le pancréas congestionné.

Examen histologique. — Foie : De véritables petits abcès occupent l'espace porte et, en certains points, la zone centro-lobulaire; ces nodules sont formés de polynucléaires et de cellules lympho-conjonctives. Dans l'intervalle, le parenchyme est relativement indemne. Légère dégénérescence granuleuse.

Pancréas : Forte réaction interstitielle intralobulaire et intra-acineuse; des travées fibrillaires isolent des segments d'acini. Il existe une véritable sclérose suivant les vaisseaux capillaires.

Dégénérescence grasseuse des cellules; vacuolisation des noyaux.

Données anatomo-cliniques. — A la lumière des données expérimentales, il est possible d'interpréter certains caractères qui font l'objet d'un chapitre spécial dans la deuxième partie de ce travail.

En étudiant la pancréatite hémorragique au cours des altérations du foie, nous avons insisté tout d'abord sur les *antécédents* des malades : la lithiase, l'alcoolisme et l'obésité, la cirrhose et la stéatose hépatique interviennent dans les deux tiers des cas de pancréatites hémorragiques.

De même, nous avons été frappé de la *fréquence des troubles circulatoires* que révèle l'examen des organes abdominaux : c'est ainsi que les hémorragies intestinales, gastriques, sous-séreuses, la thrombose des différents vaisseaux du système porte peuvent évoluer de pair avec l'infarctus hémorragique du pancréas.

Enfin, au niveau de cet organe, la *thrombose veineuse* nous

a paru constituer l'altération prédominante, alors que la réaction diapédétique fait d'ordinaire défaut dans l'intervalle des acini. Nous avons également signalé la sclérose ancienne, la *pancréatite chronique*, interstitielle, qui précède l'apparition de l'infarctus hémorragique.

Les troubles de la circulation porte établissent un lien étroit entre ces diverses manifestations anatomiques.

Ils sont réalisés par les altérations du foie : cirrhose, stéatose, — voire même poussées inflammatoires récentes, comme dans l'observation que nous avons rapportée — et ils se traduisent en des territoires variables du réseau vasculaire.

Les hématomés, le méloëna des cirrhotiques sont aujourd'hui bien connus, et l'on sait que ces symptômes surviennent le plus souvent dans la cirrhose veineuse hypertrophique, à sa phase de début. De même, dans la pathogénie des thrombo-phlébites intestinales, le rôle du foie est indiqué par des observations nombreuses : tour à tour, on a donné comme facteurs étiologiques : la cirrhose atrophique alcoolique (Castaigne, Chuquet, Dreyfus, Auvray et Chené); la cirrhose syphilitique (Falkenburg, Leduc); l'adéno-cancer avec cirrhose (Koester); la dégénérescence graisseuse (Kraft, Lund).

Il en est, semble-t-il, pour l'hémorragie du pancréas comme pour l'infarctus hémorragique de l'intestin : les altérations hépatiques président dans les deux cas à l'histogénèse des altérations. Nous retrouvons au niveau du parenchyme pancréatique l'application de la loi générale qui commande l'évolution des infarctus viscéraux : *La fluxion artérielle produit l'infarctus hémorragique dans un territoire ou dans un organe atteint de stase et d'oblitération veineuse.*

Sans doute, l'hypertension portale n'est point toujours en cause : ainsi, la circulation peut être entravée par une em-

bolie artérielle, et Lépine nous en fournit la preuve, lorsqu'il réalise l'infarctus en injectant de la poudre de lycopode dans les artères pancréatiques. Cependant, l'embolus se localise exceptionnellement au niveau du pancréas. Le cercle anastomotique de l'arcade duodénale étant tributaire de deux artères volumineuses, l'hépatique et la mésentérique, la richesse du réseau vasculaire ne permet point d'assimiler le pancréas aux organes irrigués par des artères terminales, comme le rein, la rate, la rétine, par exemple. Les anastomoses seront contraires à la production d'un infarctus par embolie ; l'hémorragie se produira surtout lorsque la thrombose aura oblitéré les grosses branches d'origine du système porte, en un point où les anastomoses ne rétabliront plus la circulation normale de la glande.

Or, nous avons vu que plusieurs observateurs signalaient la thrombose de la veine splénique ; à ce sujet, le cas de MM. Chauffard et Ravaut est l'un des plus démonstratifs.

Bien que l'infection pancréatique représente le plus souvent une complication secondaire, atténuée, il est possible de l'invoquer chez certains malades comme l'accident du début ; toutefois elle n'intervient alors que pour réaliser la thrombophlébite et partant l'infarctus.

C'est ainsi qu'au cours de la lithiase biliaire un calcul oblitérant l'ampoule de Vater favorise l'invasion du Wirsung par la bile et par les microbes (Opie, Halsted) ; l'obstruction du canal de Wirsung n'est d'ailleurs pas indispensable pour provoquer l'hémorragie et, après M. Carnot, nous avons obtenu un infarctus du pancréas avec infection canaliculaire, sur un chien dont le cholédoque seul avait été ligaturé.

On peut également citer pour mémoire les expériences nombreuses qui aboutissent à des conclusions analogues après injection dans les voies excrétrices de microbes et de poisons divers ; toutes ces causes se rattachent entre elles

par un lien commun, elles constituent les facteurs de la thrombo-phlébite.

Cette dernière sera d'autant mieux réalisable que l'hypertension portale l'aura préparée, et les altérations du foie mettront en jeu sur le terrain propice de la pancréatite scléreuse les deux conditions expérimentales que nous avons indiquées au début même de ce chapitre : la *stase veineuse* et l'*intoxication*.

L'intoxication, d'origine hépatique, se compliquera encore du fait de la sécrétion glandulaire, et nous en trouvons un exemple dans notre observation de pancréatite hémorragique,

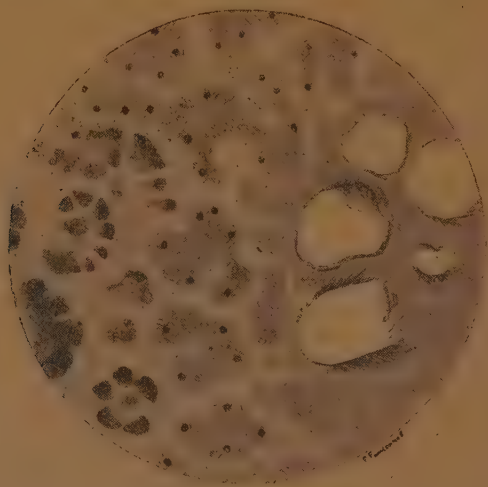


FIG. 22. — Lésions cellulaires dans la stéato-nécrose expérimentale.

Immersion 1/18, Ocul. o., Stiassnie.

De gauche à droite, on observe : la dégénérescence graisseuse et la fragmentation des acini ; la condensation granuleuse avec noyaux basophiles ; la nécrose et la stéatose.

où il existait à la fois une hépatite graisseuse, une thrombose de la veine splénique et une oblitération presque complète du canal de Wirsung. Cette dernière permettait la rétention toxique et, par là même, l'action des deux ferments : la trypsine et la lipase.

La trypsine agit sur la paroi des vaisseaux hyperémiés ; le fait a été démontré indirectement par l'injection intraglandulaire de papaïne, trypsine végétale (Carnot, Truhard) ; dans ces conditions, la digestion des parois vasculaires a pour conséquence un véritable éclatement du parenchyme. De même, la stéapsine entraîne cette altération si particulière que l'on nomme la stéato-nécrose ; la lésion est bien définie au point de vue anatomique et sa diffusion à la surface du péritoine, son aspect en tache de bougie sont nettement caractérisés. Au point de vue chimique, elle indique la propriété que possède la lipase de dédoubler les graisses en acides gras et glycérine ; les acides gras s'unissent aux sels alcalins et donnent des cristaux insolubles, qui remplissent les cellules nécrosées.

L'interprétation de la stéato-nécrose a été longuement développée par Doberauer et par Chiari au Congrès de Lisbonne de 1906 ; du reste, les expériences les plus variées ont permis de reproduire cette altération sur l'animal, mais toutes ont soulevé l'objection d'exercer sur le pancréas un traumatisme brutal (ligatures du wirsung ou injections intrapancréatiques). Nous avons évité cette critique, en réalisant indirectement la stéato-nécrose par l'intermédiaire des lésions hépatiques.

L'hypertension portale, la rétention toxique, tels sont les deux facteurs qui interviennent dans la plupart des cas de pancréatites hémorragiques avec stéato-nécrose.

Les altérations du foie sont susceptibles de favoriser leur action, et la sclérose du pancréas, qui est alors la règle, contribue dans une large mesure à modifier l'excrétion normale de la glande, mettant en cause ses ferments destructeurs, la trypsine et la stéapsine.

§ 3. — Histogenèse et pathogénie des pancréatites au cours de l'hypertension porte.

Cette étude a pour base les données expérimentales que nous avons exposées dans les chapitres précédents.

Sous l'influence des troubles circulatoires, que détermine la ligature expérimentale de la veine porte ou l'injection intra-hépatique de divers agents toxiques et microbiens, une série d'anomalies nutritives et fonctionnelles apparaissent dans le territoire pancréatique des capillaires distendus, et l'on observe tous les intermédiaires, depuis la congestion et l'hémorragie des îlots de Langerhans, jusqu'aux pancréatites hémorragiques avec stéato-nécrose, jusqu'à la prolifération conjonctive et l'atrophie scléro-lipomateuse de la glande.

Pour préciser le mécanisme intime de ces altérations, nous rappellerons les étapes successives des lésions interstitielles et parenchymateuses. L'histologie normale témoigne des connexions réciproques qui rattachent le réseau capillaire et les acini ; sans discuter la priorité de l'un ou de l'autre processus, nous étudierons parallèlement leur évolution.

Lésions interstitielles. — *Dans les premières heures* qui suivent la ligature ou l'injection intra-hépatique, on remarque la congestion des vaisseaux capillaires et de véritables amas de globules rouges, qui refoulent les éléments des îlots de Langerhans ; l'acinus lui-même se fragmente à sa base et des travées fibrineuses, renfermant dans leurs mailles l'exsudat hémorragique, indiquent par leur distribution inter et intra-acineuse la topographie que présenteront plus tard les éléments conjonctifs néoformés. *Quarante-huit heures après la ligature*, la réaction inflammatoire fait encore défaut. Nous ne pouvons préciser la date de son apparition dans les premières semaines de l'altération expérimentale. Il est vraisem-

blable qu'elle se manifeste d'abord sous la forme de polynucléaires, de lymphocytes et de cellules conjonctives jeunes. La stase circulatoire favorisera sans doute les infections secondaires, et nous le supposons d'autant plus volontiers que sur un pancréas scléreux, examiné au dixième mois, une véritable phlébite aiguë s'associait à la scléro-lipomatose. Mais une constatation isolée ne nous permet point de généraliser cette hypothèse.



FIG. 23. — Première phase des altérations pancréatiques au cours de l'hypertension porte expérimentale.

Exsudat hémorragique et travées fibrineuses dissociant les acini. Fragmentation des cellules et dégénérescence granulo-graisseuse de leur cytoplasme.

Au deuxième mois, le tissu interstitiel traduit déjà un réticulum conjonctif et des fibres collagènes marquent le début de la sclérose organisée. Celle-ci est constituée au *dixième mois* et forme une véritable gangue fibreuse à la périphérie des veines distendues par les globules rouges. Elle prédomine dans l'intervalle des éléments glandulaires et les parois

épaissies des vaisseaux capillaires se rejoignent par des anastomoses. Un processus cicatriciel, consécutif à la nécrose cellulaire, semble intervenir dans cette dernière phase des altérations.

Lésions parenchymateuses. — Cependant, la stase circulatoire, phénomène initial, s'accompagne de désordres manifestes dans le parenchyme glandulaire. Les cellules des acini sont, en effet, d'une fragilité remarquable et leur structure varie suivant la tension osmotique des milieux qui les baignent; mais elles subissent encore l'action toxique que favorisent l'hyperémie et la rétention des ferments pancréatiques. Les toxi-infections surajoutées contribuent rapidement à cette nocivité.

Dans les premières heures, l'acinus se segmente et prend la forme de dentelures irrégulières ou déchiquetées. La fragmentation peut rester limitée à la portion basale, mais parfois les éléments sont dissociés et les cellules, entièrement distinctes, deviennent ovoïdes, à grosse extrémité inférieure, ou rappellent l'aspect d'une flamme de bougie.

Leur portion basale se tuméfie et fixe irrégulièrement les colorants basiques; le cytoplasme de la zone apicale est criblé de vacuoles. Par contre, le noyau s'hyperplasia, les caryosomes disparaissent et l'on remarque une grosse vésicule renfermant en son centre un nucléole souvent acidophile. Sur plusieurs éléments, le nucléole lui-même tend à s'effacer et le protoplasma basophile ne contient alors que de grosses vacuoles irrégulières. Cette altération correspond à la *dégénérescence granulo-graisseuse*; elle est habituelle lorsqu'on pratique la ligature massive du tronc de la veine porte et elle peut aboutir à la nécrose du parenchyme.

Si la ligature incomplète des vaisseaux permet une survie prolongée de l'animal, les dégénérescences cellulaires sont loin de se manifester avec la même intensité. L'altération du cytoplasme revêt alors le type de la *condensation granuleuse*

acidophile : la charpente protoplasmique s'épaissit, les granulations semblent se multiplier et la cellule devient nettement acidophile, tandis que le noyau conserve sa morphologie. Dans des cas plus rares, le noyau atrophié accuse ses affinités colorantes ; la pycnose nous a paru exceptionnelle.

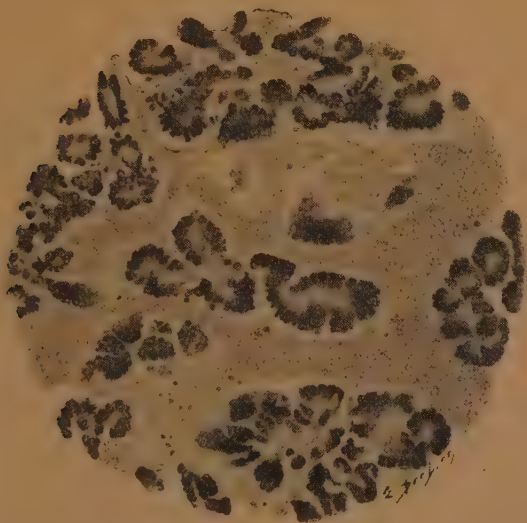


FIG. 24. — Lésions cellulaires dans la pancréatite hémorragique expérimentale.

Immersion 1/18. Ocul. 0. Stiasnie.

Fragmentation des acini, basophilie massive, dégénérescence granulo-graisseuse, Multiplication des noyaux.

Enfin, au dixième mois, alors que le tissu conjonctif dissocie le parenchyme et transforme entièrement la structure de la glande, on est frappé de retrouver indemnes un grand nombre de cellules acineuses : « l'intégrité des éléments parenchymateux qui ont persisté contraste à cette période avec l'intensité de la sclérose et de la transformation lipomateuse » ; la *régénérescence des cellules marche de pair avec l'hyperplasie conjonctive qui produit la cicatrisation*.

Infarctus hémorragique et stéato-nécrose. — Le processus se complique parfois du fait de la sécrétion glandulaire ;

en faisant intervenir des ferments comme la trypsine et la lipase, les troubles de la circulation porte peuvent avoir pour conséquence l'hémorragie pancréatique associée à la stéato-nécrose.

Cependant, nos conclusions diffèrent à ce sujet de celles de Desjardins, qui, deux fois sur deux, aurait obtenu la stéato-nécrose par la simple ligature des veines pancréatiques. Nous avons renouvelé seize fois cette expérience et la stéato-nécrose a toujours fait défaut. Seule, une intoxication surajoutée à la stase veineuse nous a permis de la reproduire. L'hyperémie ne suffit point et nous avons montré, en interprétant les faits observés en clinique, comment une intoxication d'origine hépatique s'adjoignait dans une large mesure à l'hypertension portale, pour provoquer l'apparition d'un infarctus hémorragique avec stéato-nécrose.

Conclusions. — En réalisant l'hypertension porte, nous avons reproduit *diverses variétés de pancréatites*.

L'hyperémie soudaine semble modifier l'excrétion normale des ferments glandulaires, trypsine, stéapsine, et provoquer par leur intermédiaire *l'infarctus* associé à la *stéato-nécrose*.

La congestion passive, d'évolution chronique, favorise au contraire le développement de la *sclérose (sclérose périveineuse et péricapillaire)*. Dans une première phase, les lésions parenchymateuses atteignent leur apogée, mais bientôt la trame conjonctivo-vasculaire réagit et le tissu cicatriciel comble les vides que l'hémorragie a creusés dans le parenchyme. Cependant, les acini se régénèrent. La stase veineuse, agent de dystrophie cellulaire et souvent point d'appel pour les infections surajoutées, exerce au premier chef un rôle pathogénique, *et la part initiale et prépondérante* revient à l'hypertension porte dans l'histogenèse des altérations.

CHAPITRE III

La pathogénie générale des altérations hépato-pancréatiques peut être envisagée à un autre point de vue, si l'on cherche à saisir le mode d'action des agents pathogènes sur l'un et l'autre parenchyme. Tout d'abord, apparaît *le rôle bactéricide et antitoxique de la sécrétion pancréatique*.

Hlava avait observé que les microbes perdaient en partie leur affinité pour les matières colorantes après un contact prolongé avec le suc pancréatique. Le fait est confirmé par les expériences pratiquées *in vivo*. Une injection de staphylocoques poussée dans le parenchyme glandulaire ne laisse, deux jours plus tard, aucune trace de son passage; le foie révèle, au contraire, une réaction diapédétique et une forte infiltration de polynucléaires siégeant au niveau de l'espace porto-biliaire.

Exp. n° 95. — Chienne noire : 3 kilogrammes. Injection intra-pancréatique de staphylocoques (4 centimètres cubes d'une dilution dans l'eau physiologique).

L'animal est sacrifié le 8 mars 1909, 2 jours après l'opération.

AUTOPSIE. — On ne retrouve aucune trace inflammatoire de l'injection précédente, pas d'abcès, pas de foyers hémorragiques.

Examen histologique. — Foie : Congestion et dislocation des travées hépatiques ; forte infiltration de polynucléaires au niveau de l'espace porte et des capillaires du lobule. Cellules en dégénérescence granuleuse, noyaux vacuolaires.

Examen bactériologique négatif.

Pancréas : Faible congestion, mais absence complète de réaction inflammatoire. Légère fragmentation des acini et noyaux vacuolaires. Examen bactériologique négatif.

La rapide altération des micro-organismes injectés dans

le pancréas se manifeste encore lorsqu'il s'agit du bacille de Koch. M. Carnot constate que le bacille tuberculeux, inoculé dans les conduits excréteurs ou en plein tissu pancréatique, perd très rapidement sa virulence; bientôt il se colore mal, présente des formes de dégénérescence et finalement disparaît.

Nous avons repris et confirmé cette expérience, mais en montrant la présence des bacilles au niveau du foie.

Exp. n° 50. — Chien gris : 10 kilogrammes. Injection de bacille de Koch dans le pancréas.

Le 30 octobre 1908, injection d'une culture de bacille de Koch sur bouillon glyciné (1 cmc.). Glycosurie jusqu'au 5 novembre (3 gr. par litre). Pas d'amaigrissement.

L'animal est sacrifié le 24 décembre 1908. Le pancréas semble induré.

Examen histologique. — Foie : Dégénérescence granuleuse très prononcée au voisinage de l'espace porte.

Forte réaction inflammatoire, cellules épithélioïdes et follicules. A leur niveau, la présence du bacille de Koch est vérifiée par le Ziehl.

Pancréas : Le tissu interstitiel est marqué par de larges travées fibreuses, que colore en rose l'éosine.

Ces travées sont infiltrées de cellules fusiformes et d'éléments arrondis, légèrement basophiles, au noyau vacolaire, volumineux, rappelant des macrophages.

On note encore une forte fragmentation des acini, dont la portion basale a presque entièrement disparu.

Le bacille de Koch n'a pas été retrouvé sur les coupes.

Les observations de Brutzer autorisent des conclusions analogues : dans 10 autopsies de lépreux, cet auteur n'a pu trouver le bacille de Hansen ni dans le pancréas, ni dans les glandes salivaires, alors qu'il existait dans le foie et dans la rate.

Inversement, nous savons, par les expériences du Professeur Roger, qu'une infection traversant le parenchyme hépatique est parfois exaltée. C'est ainsi que le foie fournit un excellent milieu de culture pour le streptocoque, les animaux inoculés par la veine porte succombant plus rapidement que ceux inoculés par la voie artérielle.

Ces différents exemples mettent en lumière les propriétés bactéricides du pancréas; ils ne contestent nullement les propriétés analogues du tissu hépatique, mais ils montrent

que l'action du foie sur les microbes est beaucoup plus complexe, car elle peut, suivant les cas, exalter ou atténuer leur virulence, tandis que le pancréas semble généralement l'atténuer.

Nous connaissons encore l'action destructive que le pancréas exerce vis-à-vis des toxines. Nencki, Sieber et Schoumow, Siemanowski ont montré que le suc pancréatique détruisait la toxine tétanique; il agit de même vis-à-vis des venins, d'après Wehrmann, Carrière, Charrin; et toutes ces données sont entièrement comparables aux expériences de Phisalix et de Calmette, qui prouvent l'action immunisante de la bile sur les venins et sur la toxine tétanique.

En montrant le pouvoir que le pancréas possède à un très haut degré de détruire les poisons et les toxines microbiennes, les enseignements de la physiologie indiquent l'une des fonctions que cet organe peut exercer en clinique : si l'altération primitive du foie prive l'organisme de son défenseur principal, la sécrétion pancréatique entre en jeu et, comme en témoigne une observation de M. Sacquepée, son insuffisance constitue parfois l'un des éléments du syndrome de l'ictère grave.

Nous venons de comparer l'un à l'autre le pouvoir bactéricide et anti-toxique du foie et celui du pancréas. Le problème se précise sous un autre aspect, si l'on envisage maintenant les *réactions histologiques des deux organes vis-à-vis des agents microbiens*.

La deuxième partie de ce mémoire témoigne maintes fois de *leurs différences*, mais deux exemples entre tous nous en apportent la démonstration. C'est l'exemple de la fièvre typhoïde : « On est frappé du degré relativement minime des lésions pancréatiques chez les typhiques, écrivent MM. Chauffard et Ravaut, alors que chez les mêmes malades le foie se montre beaucoup plus gravement dégénéré. » Le pancréas, au contraire, réagit : les vaisseaux capillaires renferment un infiltrat de leucocytes, on observe l'hypertrophie

des îlots de Langerhans et l'hyperplasie des acini ; l'organe réagit à la fois dans son parenchyme et dans sa trame interstitielle, tandis que le parenchyme hépatique subit la dégénérescence granulo-graisseuse.

C'est encore l'exemple de la tuberculose qui marque une opposition schématique entre les réactions des deux glandes : toutes deux sont atteintes, toutes deux présentent des lésions spécifiques et des dégénérescences banales, mais tandis que le foie est souvent porteur de tubercules, ces néoplasies sont exceptionnelles dans le pancréas. Les cellules hépatiques subissent presque toujours une dégénérescence grasseuse plus ou moins intense, et la sclérose véritable de l'espace porte est relativement rare. Dans le pancréas, au contraire, « la sclérose est la réaction habituelle vis-à-vis du bacille de Koch et de ses toxines. » (Gilbert et Weil.)

Cette dissemblance des lésions trouve sans doute sa raison d'être dans les propriétés bactéricides et antitoxiques des deux sécrétions glandulaires ; nous avons vu cependant que les différences n'étaient point toujours marquées : chez les typhiques, notamment, l'immunité du pancréas ne peut être attribuée aux propriétés chimiques de la sécrétion glandulaire (1). La raison doit en être cherchée pour une part dans la disposition anatomique : la veine porte, qui irrigue le foie, lui amène de l'intestin le sang et les matériaux nécessaires à son fonctionnement, mais elle puise également dans le contenu intestinal les germes essentiels des affections hépatiques. L'absence de cette voie d'abord diminue singulièrement, au niveau du pancréas, les causes de toxi-infections, celles-ci ne parvenant à son contact que par l'intermédiaire de la voie sanguine, sinon de la voie canaliculaire. D'ailleurs, la richesse du réseau vasculaire, la multiplicité des mailles conjonctives, qui forment la trame fragile des capillaires, montrent bien

(1) L'action bactéricide du pancréas semble très faible vis-à-vis du bacille d'Eberth (CHAUFFARD et RAVAUT).

l'importance des réactions interstitielles dans l'histogenèse des pancréatites. Le *pancréas réagira en donnant du tissu scléreux*, c'est là le fait essentiel qui domine sa pathologie.

Cependant, il serait excessif d'opposer l'une à l'autre la dégénérescence du parenchyme hépatique et la prolifération conjonctivo-vasculaire du pancréas. Les altérations des deux organes subissent, dans certains cas, *une évolution parallèle*.

La sclérose est une lésion commune de leur trame interstitielle et sa topographie permet quelquefois d'établir le point de départ du processus, bien que les angiocholites et les angio-pancréatites, les cirrhoses veineuses du foie et les scléroses vasculaires du pancréas ne constituent point toujours des groupements schématiques, au point de vue de leur pathogénie.

Plus intéressantes et beaucoup moins connues sont les *hyperplasies cellulaires*, qui peuvent s'associer aux réactions diapédétiques, dans les deux parenchymes. Elles sont fréquentes au cours des cirrhoses, et l'hypertrophie acineuse mérite d'être comparée à l'hypertrophie compensatrice, dont les travaux de Chauffard, de Hanot et Gilbert ont établi l'importance au niveau du foie. On est frappé de constater, dans les cellules acineuses comme dans les cellules hépatiques, le même noyau augmenté de volume, conservant son nucléole et ses caryosomes, le même aspect du cytoplasme presque toujours finement granuleux, mais ayant doublé ou triplé ses dimensions, la même topographie de la cellule hyperplasiée au sein des travées conjonctives adultes, qui la séparent entièrement du parenchyme dégénéré.

Au degré maximum de l'activité cellulaire, on observe l'adénome du foie, mais aussi la prolifération acineuse du pancréas. « L'hyperplasie épithéliale confine au néoplasme » (Chauffard), et l'adéno-cancer avec cirrhose en constitue le plus bel exemple. Toutefois, les formes de transition entre l'adénome et le cancer n'appartiennent point nécessairement à un seul organe hyperplasié. Cette réaction, commune aux

divers parenchymes, peut apparaître sur plusieurs organes de structure différente.

L'hyperplasie des acini pancréatiques, coïncidant avec l'adéno-cancer du foie, nous apporte la confirmation de cette loi générale. C'est ainsi que, dans notre observation de la page 146, nous avons comparé les coupes histologiques du foie et du pancréas ; sur l'une et l'autre existait de la sclérose, l'altération des deux organes évoluait vers l'hyperplasie cellulaire ; mais, tandis que sur le pancréas on constatait des figures de transition entre l'acinus proliféré et l'îlot de Langerhans augmenté de volume, l'examen du foie révélait le passage de l'adénome à la cellule cancéreuse.

L'hyperplasie des acini pancréatiques soulève la question des *hypertrophies langerhansiennes*, que l'on observe si fréquemment au cours des altérations du foie. Ce processus réactionnel, dont l'importance apporte un nouvel argument à la théorie de Laguesse, est habituel dans la syphilis qui établit l'origine acineuse des îlots, en réalisant un grand nombre de formes de passages acino-insulaires (Opie, Kimla, voir p. 144). Cette hypertrophie apparaît encore dans le pancréas scléreux de la tuberculose et des cirrhoses veineuses, dans le diabète, la fièvre typhoïde. Ainsi, le phénomène a été constaté à plusieurs reprises lors d'affections bien différentes, et l'on peut se demander, en s'appuyant sur ces exemples, si la glande pancréatique ne trouve point dans l'hypertrophie des îlots un surcroît de résistance aux altérations pathologiques.

Enfin, dans la *dégénérescence même de leur cytoplasme*, les altérations parenchymateuses du foie et du pancréas sont solidaires et présentent des analogies manifestes : condensation granuleuse avec acidophilie et noyau basophile fréquemment en pycnose, dégénérescence granulo-graisseuse et hyperplasie vacuolaire du noyau, acidophilie et disparition des nucléoles constituent autant de caractères communs aux

deux parenchymes. Ils ont trouvé leur place dans nos descriptions histologiques.

Mais tandis que la sclérose et les hyperplasies cellulaires indiquent une réaction de défense du pancréas et du foie vis-à-vis des agents pathogènes, inversement, la dégénérescence des deux parenchymes et leurs produits de désintégration cellulaire provoquent dans l'organisme l'apparition d'une propriété spéciale visant à leur destruction. L'étude des anticorps au cours des hépato-pancréatites se rattache intimement à ce chapitre pathogénique.

CHAPITRE IV

LES ANTICORPS PANCRÉATIQUES AU COURS DES ALTÉRATIONS DU FOIE

L'altération du pancréas ne se manifeste point sans entraîner des réactions humorales, et cette réaction secondaire de défense contre les produits de désintégration cellulaire donne au sérum une propriété nouvelle que l'on désigne sous le terme générique d'anticorps. Quelle est la valeur des anticorps pancréatiques au cours des altérations du foie?

Une observation expérimentale est à la base de cette étude: nous avons injecté dans le pancréas d'un chien une solution de trypsine activée par le chlorure de calcium. L'animal devint glycosurique; il maigrit rapidement: la plaie s'ulcéra, donnant issue à une masse fongueuse et blanchâtre que constituait le pancréas nécrosé. On assista à une véritable autodigestion de la glande. Nous nous sommes alors demandé s'il était possible de retrouver dans le sérum de l'animal l'indice d'une réaction de défense contre l'intoxication pancréatique et, pour étudier les propriétés de ce sérum, nous avons eu recours à la réaction de fixation.

La conception des anticorps pancréatiques est justifiée par les acquisitions récentes de la physiologie pathologique et elle découle directement de la théorie humorale de l'immunité. Elle fut émise par Surmont, qui prépara un sérum cyto-toxique pour la cellule pancréatique du chien, en injectant dans

la cavité péritonéale du lapin une émulsion de cellules pancréatiques de chien.

Successivement, Bierry, Carnot obtiennent par l'injection du sérum de Surmont une glycosurie intermittente, mais Cridallo ne confirme point leurs résultats, tandis que Sauerbeck n'attribue aucune valeur à la glycosurie pour témoigner de la destruction du parenchyme pancréatique.

Cependant, Carnot et Garnier réalisent la sclérose et la glycosurie par l'injection intra-glandulaire du sérum anti-pancréatique ; Bergmann et Guleke parviennent, au moyen d'injections de trypsine, à immuniser l'animal contre l'intoxication mortelle que provoque la pancréatite aiguë ; plus tard enfin, Bergmann et Bamberg constatent une augmentation du pouvoir antitryptique du sang, au cours d'une auto-digestion pancréatique expérimentale.

Il nous a paru intéressant de rechercher dans le sérum des animaux immunisés la présence d'anticorps pancréatiques. Dans ce but, nous avons eu recours au procédé d'exploration de Bordet et Gengou.

On sait que la réaction de fixation a été déjà utilisée pour l'étude des poisons cellulaires par Michaëlis et Fleischmann. Ces auteurs ont essayé de mettre en évidence les cytolysines que provoque, dans le sang des animaux, l'injection d'une substance hépatique étrangère. Dernièrement encore, N. Fiesinger consacrait un chapitre dans sa thèse à l'étude des anticorps hépatiques, « chez les animaux préparés par les injections de nucléo-protéides de foie et au cours des altérations expérimentales ou pathologiques de cet organe ».

C'est en nous basant sur les données précédentes que nous avons recherché les anticorps pancréatiques, et dans notre exposé nous envisagerons parallèlement la préparation de nos animaux, les résultats, les critiques que l'on peut adresser aux principes mêmes de la méthode.

Technique. Préparation des animaux.

Les cytotoxines pancréatiques.

La réaction de fixation est aujourd'hui classique et nous croyons inutile de rappeler en détail son principe et sa technique. Dans nos expériences, l'antigène est représenté par une macération de pancréas de chien dans l'eau physiologique ou dans l'alcool à 90°.

Nous nous sommes assurés, à plusieurs reprises, que l'antigène n'exerçait aucune action hémolytique sur les globules rouges mis à son contact durant une demi-heure, à l'étuve à 37°. De même, dans nos expériences sur les autotoxines, nous avons titré l'activité de l'antigène, tandis que nous fixions avec exactitude le pouvoir du sérum hémolysant.

Nous insisterons davantage sur la *préparation de nos animaux*. Le principe général est connu : si l'on injecte à un lapin un fragment de pancréas d'une autre espèce animale, le chien par exemple, il se forme dans le sang du lapin une substance cytolytique pour le pancréas du chien. Provenant d'une espèce étrangère, le poison cytolytique est dénommé une hétéro-toxine ; au contraire, si la toxine a pour origine chez un même animal la désintégration propre du parenchyme pancréatique, on dit que le sérum renferme une auto-toxine pancréatique. Dans les deux cas, la propriété nouvelle des milieux humoraux se manifeste contre le pancréas du chien normal : celui-ci est l'antigène.

A. — Hétéro-toxines pancréatiques.

Injectons de macérations de pancréas.

Nous avons eu recours, pour préparer nos animaux, aux macérations de pancréas et aux injections de nucléo-protéides de cet organe.

Dans le premier cas, les fragments de pancréas sont recueillis le plus aseptiquement possible sur un chien que l'on suppose indemne de toute altération pathologique. La glande est broyée au mortier en présence de sable fin, stérilisé au four Pasteur. Après broyage, la bouillie est diluée dans une quantité de volume double de solution chlorurée sodique à 7 p. 1.000 et quelques cristaux de thymol sont ajoutés pour empêcher la fermentation. Après 24 heures à la glacière, on centrifuge quelques minutes et l'on décante le liquide. La macération de pancréas est injectée au lapin par voie sous-cutanée.

Exp. n° 71. — Lapin : 3.000 grammes. Injections renouvelées, à la dose de 8 centimètres cubes, le 26, 31 décembre 1908, 5, 10, 15, 20 janvier 1909. Sacrifié le 25.

Examen histologique. — Foie : Congestion centro-lobulaire; dégénérescence granuleuse des cellules hépatiques, absence de réaction inflammatoire.

Pancréas : Congestion. Dégénérescence granulo-graisseuse des flots de Langerhans et des acini fragmentés. Pas de réaction interstitielle.

Exp. n° 72. — Lapin : 3.200 grammes. Injections sous-cutanées de macérations de pancréas de chien. Mêmes conditions expérimentales que dans l'observation précédente.

Examen histologique. — Foie : Congestion légère. Dégénérescence granuleuse et vacuolisation des noyaux. Angiocholite de date ancienne.

Pancréas : Congestion interstitielle. Fragmentation des acini. Dégénérescence granulo-graisseuse; gros noyaux vésiculeux. Pas de réaction inflammatoire.

Dans ces deux expériences, *la réaction de fixation fut négative*. L'hémolyse parut complète lorsqu'on mit le sérum et le complément en présence de l'antigène pancréatique; il en fut de même dans les tubes renfermant d'autres antigènes, hépatique ou rénal.

B. — Hétéro-toxines pancréatiques.

Injections de nucléo-protéides de pancréas.

Cependant, l'hémolyse totale, que l'on observait dans les expériences précédentes, pouvait être attribuée à une erreur de technique dans la préparation des animaux. On connaît les critiques que souleva le travail de Michaëlis et Fleischmann sur les anticorps hépatiques. Ces auteurs, inoculant aux lapins du foie lavé et broyé, leur injectaient en même

temps du sang et de la substance hépatique, donnant ainsi à leur sérum une double propriété : hépato-toxique et hémolytique. Pour éviter cette objection, Bierry, A. Pettit, Mayer ont eu recours aux injections de nucléo-protéides de foie ; leur technique a été reprise par Fiessinger ; nous l'avons suivie très exactement pour le pancréas :

Le pancréas macère pendant 24 heures à la glacière en présence de cristaux de thymol, dans une solution de carbonate de soude à 2 p. 1.000.

Après ce séjour, on filtre le mélange. La solution filtrée est précipitée ensuite par l'adjonction de quelques gouttes d'acide acétique. Dès qu'il se forme des flocons blanchâtres de nucléo-protéides, on arrête l'addition d'acide. On filtre de nouveau, on lave le filtre à l'eau acidulée, puis à l'eau distillée, et l'on dissout le précipité recueilli sur le filtre à l'aide de la solution de carbonate de soude.

Pendant un mois, on pratique tous les cinq jours une injection intrapéritonéale de la solution alcaline, à la dose de 20 centimètres cubes.

Quinze jours après la dernière injection, l'animal est saigné aseptiquement à la carotide et le sérum conservé à la glacière.

Exp. n° 47. — Lapin gris : 3.200 grammes. Injections renouvelées tous les cinq jours, du 10 octobre 1908 au 15 novembre 1908, puis espacées tous les dix jours jusqu'au 15 janvier 1909.

Le 1^{er} février, l'animal a maigri de 1.500 grammes ; on constate alors de la glycosurie qui persiste jusqu'au 15. L'animal est sacrifié par saignée à cette dernière date.

Examen histologique. — Foie : Congestion légère, dégénérescence granulo-graisseuse. Hypertrophie des noyaux, dont le nucléole est très volumineux. Angiocholite de date ancienne.

Pancréas : Forte fragmentation des acini et réaction inflammatoire très nette, congestion légère.

Les îlots de Langerhans et les cellules acineuses ont un noyau bien distinct, condensé, basophile. Acidophilie du protoplasme.

Exp. n° 48. — Lapin : 3.000 grammes. Injection de nucléo-protéides. Mêmes conditions expérimentales. Point de glycosurie.

Examen histologique. — Foie : Légère congestion centro-lobulaire. Dégénérescence granulo-graisseuse de la zone périportale.

Pancréas : Congestion, absence de réaction interstitielle. Légère fragmentation des acini. Noyaux vacuolaires. Îlots de Langerhans sensiblement normaux.

Réactions de fixation. — Une première expérience, effectuée avec le sérum du lapin n° 47, nous a permis de constater les résultats suivants :

- a) Absence d'hémolyse dans les tubes renfermant le sérum inactivé, le complément, l'antigène (pancréas ou foie).
 b) Hémolyse légère en présence de l'antigène rénal.

Une deuxième expérience (sérum n° 48) a confirmé ces données, montrant comme hémolyse :

H ₀	en présence de l'antigène	pancréas
H ₁	—	— hépatique
H ₂	—	— rénal

Ce qui revient à dire : le sérum des lapins préparés par des injections de nucléo-protéides pancréatiques, fixe le complément sur le pancréas, et sur le foie, moins nettement sur le rein.

L'anticorps, dont l'existence est ainsi vérifiée, ne possède qu'une spécificité relative.

C. — Auto-toxines pancréatiques.

Nous ayons eu l'occasion d'étudier la réaction du sérum contre les auto-toxines pancréatiques, sur un animal qui présentait une véritable auto-digestion du pancréas. Nous en rappelons l'observation, que nous avons d'ailleurs résumée au début même de ce chapitre.

Exp. n° 91. — Chien noir ; 8 kilogrammes. Injection de trypsine intra-pancréatique.

Le 16 février 1909, on injecte en plusieurs points du pancréas 2 à 3 centimètres cubes d'une solution de trypsine à 1 p. 100 activée par quelques gouttes de chlorure de calcium.

L'animal maigrit rapidement : le 26 février, son poids est tombé à 6 kilogrammes. Pas de glycosurie. Le 27, on remarque une ulcération de la plaie opératoire et une véritable éventration donnant issue à une masse fongueuse blanchâtre, dont un fragment est reconnu comme appartenant au pancréas. (Digestion des albuminoïdes et transformation de l'amidon en sucre.) On constate pour la première fois une glycosurie non dosable.

L'ulcération cratériforme s'agrandit : le 1^{er} mars elle mesure 6 centimètres de long sur 5 de large. Ses bords sont rouges, tuméfiés ; il ne s'écoule pas de pus mais on recueille un liquide jaunâtre qui digère la caséine et transforme l'amidon. Le 2 mars, la glycosurie atteint 2 grammes par litre. Poids de l'animal : 5 kilogrammes. Le sérum du

chien est prélevé le 4 mars pour l'étude des anticorps. L'animal est sacrifié le 6 mars (nouvelle réaction de fixation à cette date).

Autopsie. — La dissection de l'ulcère cutané montre que la masse fongueuse appartient au pancréas nécrosé. Les deux tiers antérieurs de la glande ont disparu; seule, la queue paraît normale.

Des adhérences fibreuses rattachent le duodénum à la paroi. On remarque à leur surface de petits grains brillants atteignant le volume d'un pois, et l'on reconnaît à leur niveau la présence d'acides gras saponifiés.

Examen histologique. — Foie : Dégénérescence granulo-graisseuse des plus prononcées. La stéatose est diffuse, elle ne semble pas prédominer dans la zone centro-lobulaire. Les noyaux sont clairs, vésiculeux, certains ne renferment plus de nucléole. Les grains chromatiniens ont disparu.

Pas d'abcès microscopiques, pas de réaction interstitielle.

Les reins sont congestionnés, les tubes contournés sont cytolysés. Faible réaction inflammatoire.

Réactions de fixation. — Dans cette expérience, le sérum fut prélevé à deux reprises par ponction veineuse, pour la recherche de la déviation du complément. Le 4 mars, nous notions :

H ₀	lorsque le sérum était au contact de l'antigène pancréas	
H ₂	—	foie
H ₃	—	rein

Le 6 mars, nous obtenions comme chiffres respectifs pour les trois antigènes : H₀, H₁, H₂.

Ainsi se trouvait établie l'existence d'un anticorps, dirigé contre le foie et le pancréas, mais respectant le parenchyme rénal.

D'après ces données, on était en droit de supposer que les injections intrapancréatiques de trypsine déterminaient dans le sérum de l'animal l'apparition d'un anticorps spécifique. Néanmoins, cette expérience déjà ancienne (mars 1909) ne permettait pas à elle seule des conclusions bien fermes. Aussi l'avons-nous reprise récemment sur des bases plus précises, avec la collaboration de Brin, dans le laboratoire de M. Gilbert.

On sait, à l'heure actuelle, l'importance que présente, dans les réactions de fixation, le titrage maintes fois vérifié de

l'activité du sérum hémolytique et de l'antigène employés. Chacune de nos réactions a donc été précédée de ces épreuves préliminaires, qui nous permettent d'accorder une plus grande valeur aux résultats obtenus. Nous ne rappellerons pas ici la technique de ces titrages, qui est entrée dans la pratique courante avec la séro-réaction de la syphilis.

Nos expériences ont porté successivement sur trois autres animaux :

L'un d'eux (chien n° 110) a reçu en injection intrapancréatique 10 centimètres cubes d'une solution de trypsine à 5 p. 100. Son sérum a été prélevé 18 heures après l'opération (il ne renfermait ni hémoglobine ni pigments biliaires) et nous avons noté les résultats suivants, en employant la technique de la réaction de Wassermann :

TUBES	ANTIGÈNE Pancréas	SÉRUM inactivé à 55°	COMPLÉMENT	EAU à 8°/100	Deux heures à l'épreuve à 37°	SÉRUM hémolytique	GLOBULES	Vingt minutes à 37°	HÉMOLYSE
1	0,1	0,2	0,1	1,5		0,1	1		H 0
2	0,2	0,2	0,1	1,4		0,1	1		H 0
3	0,3	0,2	0,1	1,3		0,1	1		H 0
4	—	0,2	0,1	1,6		0,1	1		H 3
5	0,1	—	0,1	1,7		0,1	1		H 3
6	0,2	—	0,1	1,6		0,1	1		H 3
7	0,3	—	0,1	1,5		0,1	1		H 3
8	—	—	0,1	1,8		0,1	1		H 3
9	—	—	—	1,9		0,1	1		H 0

Le sérum fixe le complément en présence de l'antigène pancréatique (tubes 1, 2, 3) ; il s'agit bien là d'une action spécifique, puisque le sérum à lui seul n'a aucune action sur le complément (tube 4) et que l'antigène ne trouble en rien l'hémolyse aux doses employées (tubes 5, 6, 7) ; les tubes 8 et 9 servent de témoins pour le sérum hémolytique.

L'animal étant mort à la 24^e heure, nous n'avons pu rechercher l'existence d'un anticorps hépatique ou rénal.

Cette expérience nous a conduits à injecter des doses

moindres de trypsine et les deux derniers chiens n'ont reçu que 5 centimètres cubes de la même solution à 5 p. 100. L'un d'eux (chien n° 111) présenta, 24 heures plus tard, de l'hémoglobinhémie puis de la cholémie; celle-ci, très intense, atteignait au troisième jour le chiffre de 1/25.000 de bilirubine. Par contre, la réaction de fixation fut entièrement négative vis-à-vis des, différents antigènes.

A la 18^e heure, le sérum d'un quatrième chien (n° 112) était incolore et renfermait un anticorps fixant le complément en présence de l'antigène pancréatique. A la 26^e, à la 38^e, à la 60^e heure, les résultats étaient entièrement comparables.

Le quatrième jour, nous avons recherché le pouvoir fixateur de ce sérum non seulement sur l'antigène pancréatique, mais aussi sur les antigènes hépatique ou rénal.

Il n'y a pas eu la moindre fixation en présence de ces deux derniers antigènes; cependant, la fixation se produisait encore vis-à-vis de l'antigène pancréatique.

Ce résultat nous a fait étudier l'évolution de l'anticorps spécifique: au 6^e jour, l'hémolyse était complète dans les trois premiers tubes, quel que soit l'antigène employé; l'anticorps avait complètement disparu.

Conclusions.

On conçoit facilement les applications cliniques de ces données expérimentales, mais, vu leur petit nombre, nos réactions ne nous autorisent point à avancer des conclusions nettement affirmatives; elles nous permettent seulement d'orienter de nouvelles recherches, pour préciser les résultats que nous avons obtenus et que l'on peut ainsi formuler :

1° Un anticorps apparaît dans le sérum des animaux qui ont reçu des injections sous-cutanées de nucléo-protéides (exp. n° 47 et 48) ou qui ont subi des injections intrapancréatiques de trypsine (exp. 91-110-112).

2° En présence de l'antigène rénal, cet anticorps ne fixe pas le com-

plément ; il semble au contraire spécifique vis-à-vis du pancréas et du foie (exp. 47-48-91), vis-à-vis du pancréas seul (exp. 112).

3° L'anticorps tend à disparaître assez rapidement lorsque l'animal ne reçoit pas une nouvelle injection de trypsine ; c'est ainsi que le complément n'était plus fixé au 9^e jour (exp. 112) ; cependant l'existence de l'anticorps fut vérifiée au 17^e jour dans l'expérience 91.

En résumé : La dégénérescence du pancréas est suivie d'une résorption partielle des tissus dégénérés, et cette résorption est particulièrement toxique. Nos expériences en témoignent par leurs altérations histologiques (stéatose du foie) et par l'apparition d'un anticorps. Celui-ci est dirigé contre le foie et le pancréas ; il s'agit d'une auto-toxine pancréatique qui respecte relativement le parenchyme rénal.

Les cyto-toxines pancréatiques ne semblent pas étroitement spécifiques et, à cet égard, elles sont comparables aux hépatotoxines, la spécificité de ces dernières ayant été depuis longtemps contestée, au point de vue histologique, par MM. Albarran et Léon Bernard, qui ont comparé les altérations cellulaires produites respectivement par les cytolysines rénales et les cytolysines hépatiques. On sait que Marrassini, Pearce et Jackson, Bierry, Pettit et Schœffer ont confirmé les résultats des auteurs précédents, tandis que, au point de vue biologique, N. Fiessinger aboutissait aux mêmes conclusions.

Cependant, un point bien établi mérite d'être mis en relief : *l'altération du pancréas réagit sur le foie.*

On connaît, à l'état physiologique, le rôle du foie dans la résorption des ferments pancréatiques ; d'après MM. Loeper et Esmonet (1), le foie posséderait une action antiprotéolytique, disparaissant lorsque l'organe est altéré. Welsch confirmé,

(1) LOEPER et ESMONET, *Bull. Soc. biolog.*, 4 avril 1908. — WELSCH, *Arch. intern. de physiol.*, VII, fasc. II, :35, 246, 30 nov. 1908. — PAYR et MARTINA, *Deutsche Zeitschr. f. Chirurg.*, t. LXXXIII, p. 109, 1900. — MARX, *Virchow's Arch.*, 1901, vol. CLXV, p. 190. — WIESEL, *Mitteil. aus den Grenzgebieten d. Med. u. Chir.*, 1905, vol. XIV, p. 487. — RUDOLPH, *Deutsches Archiv f. klin. Med.*, 1906, vol. LXXXIII, p. 189.

cette hypothèse : l'extrait de foie intoxiqué par le phosphore perd la propriété de neutraliser *in vitro* l'activité fermentative d'un extrait pancréatique. Il paraît même contenir une certaine quantité de ferment, dont l'action s'ajoute à celle de l'extrait du pancréas.

Ces expériences pratiquées *in vitro* concordent exactement avec les données histologiques, et nous avons signalé la forte stéatose hépatique qui accompagnait une auto-digestion expérimentale du pancréas (Exp. n° 91).

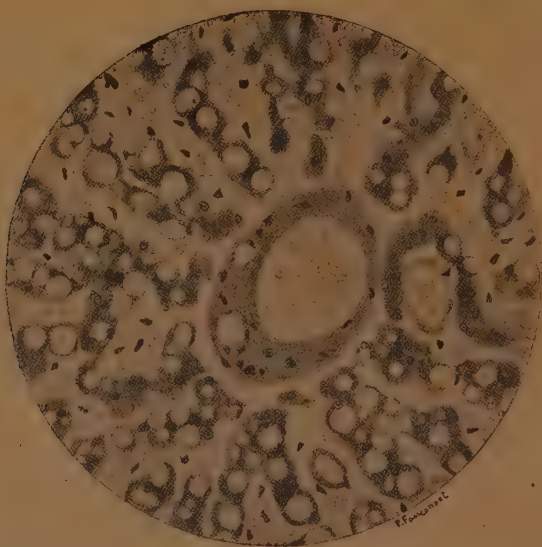


FIG. n° 25. — Immersion 1/18. — Ocul. O. — Stiassnie.

Stéatose du foie, à la suite d'une injection intra-pancréatique de trypsine, activée par le chlorure de calcium.

Dans la stéato-nécrose, Payr et Martina ont également décelé des foyers de dégénérescence du foie, qu'ils attribuent en grande partie aux ferments pancréatiques, et dont l'origine correspondrait à des embolies par la voie portale.

Le retentissement de la dégénérescence pancréatique sur le foie est aujourd'hui hors de doute. Il sera d'autant plus

manifeste que la glande hépatique, primitivement altérée, aura perdu ses propriétés antitryptiques, et dès lors il se produira en quelque sorte un cercle vicieux :

Le foie, entraînant des troubles circulatoires du système porte et lésant le pancréas par ses produits toxiques de résorption, par les hépato-toxines ; inversement, le pancréas réagissant à son tour sur un parenchyme dégénéré. Loin de nous apporter des résultats schématiques, l'étude des anticorps nous montre bien toute la complexité que présente l'évolution des pancréatites, en raison de leur association intime avec les altérations du foie.

TRAVAUX A CONSULTER

1° Pour la bibliographie des cytotoxines en général :

- BIERRY et PETTIT, Pouvoir cytotoxique de certains sérums après injections de nucléo-protéides. *Soc. de Biol.*, 13 fév. 1904, p. 328.
- BIERRY, PETTIT et SCHOEFFER, Néphro et hépato-toxines. *Soc de Biologie*, 23 et 30 novembre 1907.
- FIESSINGER, Des anticorps hépatiques. *Journ. physiol. et path. générale*, juillet 1908.
- FLEISCHMANN und DAVIDSOHN, Ueber Zytotoxine. *Sonderabdruck aus Folia serologica*, 1908.
- MICHAELIS ud. FLEISCHMANN, *Zeitsch. f. klin. Med.* LVIII, p. 463, 1906.
- PEARCE, Sur la spécificité des cytotoxines somatogéniques, *Journ. of Med. Research*. t. XII, juillet 1904.

2° Pour la bibliographie des cytotoxines pancréatiques :

- BAMBERG, Zur Bedeutung des Antitrypsins im Blute. *Berl. klin. Wochensch.*, 1908, n° 30.
- VON BERGMANN, Todesursache bei akuten Pankreaserkrank. *Zeitsch. f. exper. Patholog. u. Therap.* 1906, Bd. III, S. 415.
- CARNOT, *Soc. de biolog.*, 1901, p. 445.
- CRIDALLO, *Rif. Med.*, Bd XVIII, p. 21.
- GULEKE, *Langenbecks Archiv.*, 1906 u. 1908.
- SAUERBECK, Zur Frage des Pankreaszytolysins. *Centralblatt f. Bakter*, 1905, Bd. XXXIV, n° 6 S. 573.
- SURMONT, Cytotoxines pancréatiques. *C.R. Soc. de Biologie*, 1901.

CONCLUSIONS

Nous nous sommes attaché dans cette étude à préciser l'histogénèse et la pathogénie des pancréalites, dont la fréquence au cours des altérations du foie est actuellement hors de doute.

Un fait nous semble dominer les descriptions anatomiques : C'est l'importance des lésions capillaires au niveau du pancréas. Elle cadre bien avec la structure de la glande, la richesse de ses vaisseaux constituant un caractère essentiel de son histologie.

En raison des connexions étroites qui rattachent les acini et la trame interstitielle, on était en droit de se demander si les troubles circulatoires, conséquence de l'affection du foie, ne tenaient point sous leur dépendance les manifestations variables de la pancréatite. Nous avons posé le problème dans l'introduction de ce travail et, pour le résoudre, nous avons réuni un certain nombre de données anatomiques ou expérimentales.

I. — La *pancréatite scléreuse* est presque toujours interstitielle, inter ou intra-acineuse; le tissu conjonctif néoformé suit les vaisseaux capillaires, habituellement congestionnés, et la lésion prédominante est la *péri-capillarite*. Ce caractère est manifesté dans la cirrhose veineuse.

De même, il est exceptionnel que la sclérose affecte une topographie purement interlobulaire et rayonne autour des canaux excréteurs sans pénétrer à l'intérieur des éléments parenchymateux. Cette particularité, que l'on attribue au

pancréas dans la cirrhose biliaire ou encore au pancréas diabétique, est loin d'être absolue. Presque toujours, la cirrhose des gros canaux coexiste avec des altérations plus diffuses et la sclérose des îlots de Langerhans dans le diabète, la fréquence des lésions acineuses, que l'on passe d'ordinaire sous silence dans ce dernier syndrome, constituent de nombreux arguments en faveur de la pancréatite scléreuse diffuse, de la capillarite.

Dès lors, la pancréatite au cours des altérations du foie nous apparaît comme la réaction conjonctive, suivant le réseau capillaire, d'un organe dont la circulation est ralentie, par là-même prédisposée aux infections d'origine sanguine ou intestinale.

Suivant les cas, les lésions vasculaires ou canaliculaires prédominent, et leur prédominance permet peut-être d'opposer l'une à l'autre la sclérose périveineuse du pancréas dans la cirrhose alcoolique et la sclérose canaliculaire du diabète. Dans les deux variétés, on retrouve néanmoins la signature des troubles circulatoires, sous la forme de la cirrhose inter et intra-acineuse.

Ces données sont d'ailleurs confirmées par l'*expérimentation*. En pratiquant la ligature partielle de la veine porte ou de ses branches d'origine pancréatique, nous avons réalisé les différentes modalités de l'hyperplasie conjonctive, voire même l'atrophie scléro-lipomateuse de la glande. L'expérimentation nous a permis encore de reconnaître la nature et le degré des lésions parenchymateuses, dont l'analyse rigoureuse est le plus souvent impossible sur les pièces humaines, en raison des phénomènes cadavériques. Nous avons suivi parallèlement l'évolution des lésions acineuses et celle de la réaction interstitielle, depuis la dégénérescence granulo-graisseuse dans les altérations massives de la glande, jusqu'à la condensation granuleuse, qui est la règle dans les troubles circulatoires plus discrets.

Nous avons encore montré comment l'hyperplasie cellu-

laire marchait de pair avec l'hyperplasie conjonctive, suivant les lois générales de l'histogénèse, dont l'exactitude est aujourd'hui bien vérifiée au niveau de la glande hépatique.

L'hypertrophie langerhansienne se rattache à ces lois et l'étude du pancréas dans la syphilis, la tuberculose, le diabète a pu nous convaincre de sa fréquence; elle apporte d'excellents arguments en faveur de la théorie de Laguesse, le passage de l'acinus à l'ilot semblant participer aux réactions cellulaires dont nous avons signalé tout l'intérêt pathogénique.

Mais tandis que la sclérose et les hyperplasies indiquent une réaction de défense du pancréas et du foie vis-à-vis des agents pathogènes, inversement, la dégénérescence des deux parenchymes et leurs produits de désintégration cellulaire provoquent dans l'organisme l'apparition d'une propriété nouvelle, visant à leur destruction. En confirmant les données histologiques, l'étude des anticorps pancréatiques nous a permis de reconnaître le retentissement sur le foie de la dégénérescence du pancréas. Il se produit en quelque sorte un cercle vicieux : le foie entraînant des troubles circulatoires du système porte et lésant le pancréas par ses produits toxiques de résorption, inversement, le pancréas réagissant à son tour sur le parenchyme hépatique dégénéré.

II. — Voulant approfondir la solution du problème, nous avons recherché si l'hyperémie soudaine, le brusque afflux du sang dans un territoire pancréatique préalablement altéré ne pouvaient provoquer la rupture d'un réseau vasculaire, dont les mailles abondantes, sans parois véritables, représentent une trame interstitielle de la plus grande fragilité.

L'hypothèse avait pour base l'analyse des antécédents, qui révèle dans l'étiologie de la *pancréatite hémorragique* la fréquence des affections du foie. La cirrhose, la stéatose hépatique, mais surtout la lithiase biliaire précèdent dans les deux tiers des cas l'infarctus du pancréas.

L'observation des faits nous montre encore que la pan-

créatite hémorragique ne constitue point un accident isolé : elle coexiste parfois avec des troubles circulatoires dans le domaine de la veine porte, hyperémie des organes digestifs, hématomésos ou méloena ; elle évolue de pair avec les thromboses veineuses, en particulier avec la thrombose splénique et, lorsqu'elle se présente comme un accident d'origine infectieuse, l'inflammation se manifeste sur les grosses branches du système porte, non point sur les capillaires d'origine.

L'infarctus, ainsi constitué par une thrombo-phlébite des gros rameaux vasculaires, se produit à la faveur de l'hypertension portale. Survenant au cours d'une cirrhose latente, il rappelle l'hématémèse foudroyante des alcooliques, ou encore l'infarctus hémorragique de l'intestin, que l'on observe à la première phase de la cirrhose veineuse hypertrophique.

Aux arguments empruntés à la clinique, viennent s'ajouter les *données expérimentales* que nous avons établies. L'injection intra-hépatique de divers agents toxiques ou infectieux nous a permis de reproduire les différentes phases de l'hémorragie pancréatique, depuis la congestion capillaire et l'apoplexie des îlots de Langerhans, jusqu'à l'infarctus glandulaire accompagné de stéato-nécrose.

III. — Cependant, nous ne saurions prétendre que la stase veineuse suffit à réaliser la pancréatite hémorragique.

La simple ligature de la veine porte ne détermine point l'infarctus glandulaire avec stéato-nécrose et nous avons montré le rôle des intoxications surajoutées, en particulier celui des troubles sécrétoires. La sclérose de date ancienne et l'oblitération conjonctive des canaux excréteurs favorisent la rétention du suc pancréatique : la trypsine, agissant sur les vaisseaux hyperémiés, provoque un véritable éclatement du parenchyme, tandis que la stéapsine entraîne par sa diffusion l'apparition de la stéato-nécrose.

De même, l'hypertension portale ne détermine qu'indirectement l'évolution de l'hyperplasie conjonctive : La stase

veineuse constitue un point d'appel pour les infections secondaires ; en favorisant la dystrophie cellulaire, elle provoque à longue échéance la réaction cicatricielle.

Les toxi-infections interviennent dans une large mesure et il est incontestable que des poisons comme l'alcool ou les toxines tuberculeuses peuvent altérer simultanément les deux glandes digestives. Soumis aux mêmes agents pathogènes d'origine sanguine, relevant encore par leurs canaux excréteurs d'une même pathologie intestinale, le pancréas et le foie subissent parallèlement les mêmes actions nocives et l'étude du pancréas cardiaque en témoigne, lorsqu'elle nous montre ces différents organes participant aux lésions diffuses de l'athérome, sans qu'il existe de connexions réciproques dans leurs altérations.

C'est seulement après avoir reconnu toute la complexité des processus pathogéniques, que l'on peut souscrire aux conclusions formulées par Hanot (1) :

« L'étude de deux organes, abstraits par la pensée d'un tout vivant, est peut-être une œuvre artificielle, mais un tel morcellement facilite souvent l'exposition et la recherche et, il est nécessaire et légitime de desserrer un instant l'étroite synthèse des phénomènes biologiques. »

(1) HANOT, Les rapports du foie et de l'intestin en pathologie. *Arch. gén. de méd.*, 1896.

BIBLIOGRAPHIE

Nous ne citons que les travaux importants ou les publications récentes, la plupart des chapitres renfermant dans leur texte des renseignements bibliographiques. Nous résumons ici ceux qui intéressent le pancréas dans la *lithiase biliaire*, les *cirrhoses veineuses*, l'*infarctus hémorragique avec stéato-nécrose*.

I. — BIBLIOGRAPHIE DES PANCRÉATITES DANS LA LITHIASÉ BILIAIRE.

- CARNOT. — Thèse de Paris, 1898. Article du *Nouveau Traité de Médecine*, 1908.
- CAPELLI. — Rapports de la pancréatite et de la lithiase biliaire. *Il Policlinico* (Sezione Chirurgica), f. 8, août 1909.
- CHAUFFARD. — La lithiase du cholédoque. *Semaine médicale*, 10 janvier 1906.
- CHABROL. — Les scléroses du pancréas. *Gaz. des Hôpît.*, 20 et 27 avril 1907.
- DAVIAU. — *Sémiologie des pancréatites chroniques*. Thèse de Paris, 1906.
- DESJARDINS. — *Étude sur les pancréatites*. Thèse de Paris, G. Steinheil, 1906 (à consulter pour la bibliographie antérieure).
- DIEULAFOY. — *Presse médicale*, 15 octobre 1907.
- GAULTIER (RENÉ), *Calculs des voies biliaires et pancréatites*. Paris, 1908.
- GLOESSNER. — Le diagnostic des affections du pancréas. *Mediz. Klinik*, n° 29, 17 juillet 1910.
- GROVES et DUNCAN. — Chronic Pancreatitis. *Intercolonial medical Journal of Australasia*, n° 5, 20 mai 1909.
- HERTE. — Pancréatite chronique, suite de cholécystite calculieuse. *Soc. des Méd. de Styrie*, 22 janvier 1910.
- HOENEL. — Étude de la pancréatite au point de vue chirurgical. 24 avril 1909. *Soc. Sc. méd. et natur. de Dresde*.
- KEHR. — *Beitrag zur Bauch-Chirurgie* (Neue Folge). Berlin, 1902.
- *Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie*, 1909, t. XX, fasc. I, pp. 45 à 149.

- KOERTE. — Ueber den Zusammenhang zwischen Erkrankungen der Gallenwege und Pankreas. — Entzündungen. *Congrès de Chir.* de Berlin, 1904.
- *Beitrag zur Chirurgie der Gallenwege und der Leber.* Berlin, 1905.
- LE SAGE. — Pancréatites chroniques et angiocholécystites calculieuses. *Union médicale du Canada*, n° 7, 1^{er} juillet 1909.
- LAURIA. — *New York med. Journal*, n° 6, 7 août 1909.
- MAYO (WILLIAM). — Étude de 534 opérations sur la vésicule et les voies biliaires. *Boston med. and surgic. Journ.*, 21 mai 1903.
- Pancréatites et lithiasse biliaire. *Soc. méd. de New-York*, 30 janvier 1909.
- MAYO ROBSON. — *Rapport au Congrès de Paris*, 1900.
- *The Lancet*, 28 juillet 1900.
- *The Lancet*, 1^{er} août 1903.
- *The Lancet*, 19 et 26 mars, 2 avril 1904.
- *Edinburgh medic. Journal*, décembre 1905.
- Catarrhe pancréatique et pancréatite interstitielle dans leurs rapports avec l'ictère catarrhal et la glycosurie (Analyse, *Sem. méd.*, 22 avril 1908)
- NIMIER. — Lithiasse pancréatique. *Rev. de Méd.*, mai 1894.
- OPIE. — The causes and varieties of chronic interstitial pancreatitis. *American Journ. of the med. Sc.*, mai 1902.
- *The medical News*, 21 mai 1904.
- OCHSNER. — La pancréatite au point de vue chirurgical et clinique. *The Journ. of the med. Associat.*, 28 mai 1910.
- QUÉNU et DUVAL. — Pancréatites et lithiasse biliaire. *Revue de Chir.*, octobre 1905.
- QUÉNU. — *Soc. de Chir.*, 21 février 1906. La pancréatite chronique biliaire et son traitement. *Journal des Praticiens*, 25 juin 1910.
- RATHERY. — Article : Maladies du pancréas. *Manuel de DEBOVE, ACHARD et CASTAIGNE*, t. II, 1908.
- RIEDEL. — Ueber entzündliche der Rückbildung fähige Vergrosserungen des Pankreaskopfes. *Berlin klin. Wochensch.*, 1896, pp. 31 et 32.
- SOULIGOUX, KLIPPEL et CHABROL. — *Société de chirurgie*, 16 octobre 1907.
- STOROJEVA. — Sur les pancréatites et leurs rapports avec les affections des voies biliaires. *Roussky Vrach*, n° 12, 7 août 1910.
- TERRIER. — *Société de chirurgie*, 20 et 26 décembre 1905, 7 février 1906.
- VAUTRIN. — Obstruction calculieuse du cholédoque. *Revue de Chirurgie*, 1896.
- VILLAR. — *Rapport au Congrès de chirurgie*, Paris, 1905.
- WALKO. — *Arch. f. Verdau's Krankheiten*, Bd. XIII, 1907, pp. 497 à 522.
- ZELLER. — *Beitrag zur Chirurg. der Gallenwege.* *Berlin klin. Wochensch.*, 1^{er} septembre 1902.

II. — BIBLIOGRAPHIE DES PANCRÉATITES DANS LES CIRRHOSSES VEINEUSES.

- AMATO (D'). — Il pancreás nella cirrosi volgare del fegato. *Riforma medica*, 1903, LXX, n^{os} 36-37.
- CARNOT et AMET. — De la dégénérescence des îlots de Langerhans en dehors du diabète. *Soc. de Biologie*, t. 59, 1905, p. 359.
- CARNOT. — De l'hypertrophie des îlots de Langerhans dans les hépatites alcooliques. *Soc. de Biologie*, 1906, n^o 3.
- GILBERT et CHABROL. — Histogenèse et pathogénie des pancréatites dans les cirrhoses veineuses du foie. *Arch. de méd. expériment.*, novembre 1910.
- KASAHARA. — Ueber des Bindegewebe des Pankreas bei verschiedenen Krankheiten. *Virchow's Archiv*, 1896, t. CXLIII.
- KLIFFEL et LEFAS. — Maladie du pancréas. *Archives générales de Méd.*, juillet 1897.
- KLIFFEL et LEFAS. — Le pancréas dans les cirrhoses veineuses du foie. *Revue de Méd.*, janvier 1903.
- LANCEREAUX, *Maladies du foie et du pancréas*, Paris, 1903.
- LANDO. — Ueber Veränderungen des Pankreas bei Lebercirrhose. *Zeitschr. für Heilkunde*, 1906.
- LUZZATO. — Sulle alterazioni del pancreas e della milza nelle cirrosi epatica. Padova, 1907.
- LEFAS, Le pancréas dans l'urémie. *Soc. de Biologie*, 21 mai 1898.
- La sclérose sénile du pancréas. *Soc. de Biol.*, 23 juillet 1898.
- Le pancréas dans les cirrhoses. *Archives gén. de Méd.*, mai 1900, septembre 1900.
- MONIER. — Des hépato-pancréatites scléro-hypertrophiques. Thèse de Paris, 1907.
- OPIE. — *American Journal of experim. Medic.*, 1901, IV.
- PIRONE. — Chronische Entzündung des Pankreas und Cirrhose der Leber. *Wiener med. Wochens.*, 1903, mars, n^o 22.
- POGGENPOHL. — *Arch. f. patholog. Anatom. und Physiol.*, p. 466, 3 juin 1909.
- STEINHAUS. — Ueber das Pankreas bei Lebercirrhose. *Deutsche Arch. für klin. Medic.*, 1902. LXXIV, p. 537.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

- GILBERT et CHABROL. — Scléroses expérimentales du pancréas à la suite de ligatures vasculaires du système porte. *Soc. Biologie*, juillet 1909.
- Hémorragies pancréatiques et stéato-nécrose expérimentale. Rôle de l'hypertension porte. *Soc. de Biologie*, juillet 1909.
- Histogenèse des pancréatites au cours de l'hypertension porte expérimentale. *Soc. de Biologie*, novembre 1909. *Arch. de Méd. expér.*, novembre 1910.

III. — BIBLIOGRAPHIE DE LA PANCRÉATITE HÉMORRAGIQUE AVEC STÉATO-NÉCROSE.

90 observations figurent dans les mémoires de LENORMANT et LECÈNE, de LERICHE et ARNAUD. Nous en avons analysé un grand nombre dans la deuxième partie de ce travail.

Consulter encore, comme travaux importants ou récents :

BALCH et SMITH. — 21 cas de pancréatite aiguë. *Boston med. journ.*, n° 10, septembre 1910.

CHAUFFARD et RAVAUT. — Pancréatite hémorragique et lésions du pancréas au cours de la fièvre typhoïde. *Arch. de Méd. expér.*, n° 2, mars 1901.

CHIARI. — Le pancréas et la nécrose du tissu adipeux. *Congrès de Lisbonne*, 16-26 avril 1906.

DIEULAFOY. — Rapports des pancréatites avec la lithiase biliaire ; le drame pancréatique ; cyto-stéato-nécrose et hémorragie pancréatico-péritonéale. *Presse médic.*, 15 octobre 1907.

— *Manuel de Pathologie int.*, 15^e édit., 1908.

DOBERAUER. — *Congrès allemand de Chirurgie*, 1906.

GOYDER. — *The Lancet*, 7 août 1909.

GUINARD. — *Soc. de Chirurgie*, 20 février 1907.

GULEKE. — *Centralblatt für Chirurgie*, 1905, t. II.

GULEKE, KOERTE, SEIDEL, HAGEN, DREESMANN. — Pancréatite aiguë, nécrose graisseuse et immunisation contre le suc pancréatique. *Congrès des Soc. allem. de Chirurgie*. Berlin, 14-17 avril 1909.

HILDEBRANDT. — *Congrès de Chirurgie de Berlin*, 1895.

HOFFMANN. — Sur l'infarctus hémorragique du pancréas. *Zentralblatt f. Chirurgie*, n° 35, 27 août 1910.

HLAWA. — *Wiener klin. Rundschau*, 1897.

JURIST. (Philadelphie). — *The American Journal of the medical Sciences*, n° 449, août 1909, pp. 181-188.

KINCHHEIM. — *Rheinisch. westfael. Gesellschaft*, 20 juin 1909.

LECÈNE et LENORMANT. — La pancréatite aiguë hémorragique avec stéato-nécrose. *Revue de gynécologie et de Chirurg. abdomin.*, 1906, p. 1057.

LÉPINE. — Pancréatite hémorragique. *Lyon médical*, 1892, p. 302.

LERICHE et ARNAUD, Sur la pancréatite hémorragique. *Revue de Gynécologie*, août-octobre 1909.

NIMIER. — Hémorragies du pancréas. *Rev. de Méd.*, mai 1894.

NAEGELI, MONNIER, HUBER. — *Soc. de Méd. de Zurich*, 13 février 1909 (Trois cas d'apoplexie pancréatique avec nécrose du tissu graisseux).

OPIE. — The relation of cholelithiasis to disease of the Pankreas and to fat necrosis. *American Journal of the medical sciences*, janvier 1901.

OPIE et MEAKINS. — L'étiologie et la pathologie de la pancréatite hémorragique aiguë. *The Journal of experimental Med.*, t. XI, 4 juillet 1909, pp. 561-578.

- POLYA. — Zur Pathogenese der akuten Pankreasblutung und Pankreasnekrose.
Berlin. klin. Wochensch., 3 décembre 1906. 39^e Congrès de la Soc. allem.
de chirurg., Berlin, 30 mars 1910.
- RANSOHOFF, Hémorragies pancréatiques. *Annals of Surgery*, t. II, n° 5, mai 1910.
- SARFERT, Die Apoplexie des Pankreas. *Deutsche Zeitschr., f. Chirurg.*, 1895,
Bd. XLII.
- SEIDEL, Soc., des Sciences médic. et naturelles de Dresde, 24 avril 1909.
- SCHULTZ, Thèse de Leipzig, avril 1909.
- STOJANOVITZ, De l'apoplexie pancréatique. Thèse de Paris, 1893.
- TIETZE, 39^e Congrès Soc. Allem. de chirurgie. Berlin, 30 mars 1910.
- THIROLOIX, Observation in Thèse, 1892.
- WIENER, The relation of Cholelithiasis to acute pancreatitis. *New York med.*
Journal, 16 mai 1903.

TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE. OBSERVATIONS

Les animaux soumis à nos expériences ont été sacrifiés par saignée, les pièces recueillies et fixées immédiatement après la mort.

Pour l'étude histologique des coupes, nous avons eu recours aux techniques habituelles, mais en donnant nos préférences à la méthode de Dominici (fixation au sublimé iodé et coloration au bleu de toluidine-éosine); plus rarement nous avons employé le fixateur de Laguesse et la coloration de Galeotti.

Le lecteur trouvera à la fin des différents chapitres les données cliniques ou expérimentales qui ont permis leur rédaction. Il nous a semblé préférable de répartir nos observations dans le texte même de notre travail et nous résumons ici leur liste, en indiquant les pages où elles sont mentionnées.

I. — OBSERVATIONS CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES.

	Pages.
Treize observations de <i>cirrhoses veineuses</i> , avec examen histologique du foie et du pancréas, étude du chimisme fécal, analyse des graisses, épreuves de Cammidge, de Schmidt, de Loevi, de l'amylase fécale	81
Huit observations d' <i>asystolie hépatique</i>	90
Quatre observations de <i>lithiase biliaire</i>	96
Trois observations de <i>cirrhoses biliaires</i>	108
Douze observations de <i>diabète</i> (étude des fonctions pancréatiques et huit examens histologiques du foie et du pancréas).	122
Observations de pancréatites au cours de :	
<i>la tuberculose du foie</i> (voir les chapitres correspondants).	125
<i>la syphilis hépatique</i>	141
<i>l'adéno-cancer du foie avec cirrhose</i>	145
<i>l'ictère grave</i>	147
<i>la dysenterie avec abcès du foie</i>	151
<i>diverses hépatites toxi-infectieuses</i>	152
Observation de <i>pancréatite hémorragique</i>	176

II. — 140 OBSERVATIONS EXPÉRIMENTALES.

	Pages.
Ligatures du tronc de la veine porte ou de la veine splénique (seize expériences)	204
Ligatures du petit épiploon (deux expériences)	208
Injections intra-hépatiques (après laparotomie) de divers agents toxiques (25 expériences)	214
Ligature du cholédoque (neuf animaux)	99
Infections canaliculaires par fistule duodénale après exclusion du duodénum et gastro-entérostomie (trois expériences)	103
Lésions directes du pancréas (ablation, injections intra-glandu- lares de trypsine, de bacille de Koch, de staphylocoque, de streptocoque) (40 animaux).	
Intoxications par voie sanguine (sous-cutanée ou intra-veineuse) (40 expériences) : .	
Chloroforme, vaseline-paraffine	192
Térébenthine, chloroforme, toluylène-diamine, huile phosphorée	149
Macérations de pancréas et nucléo-protéides.	241
Infections par voie sanguine (sous-cutanée ou intra-veineuse).	
Bacille d'Eberth	154
Diphthérie.	156
Streptocoque	158
Staphylocoque	159
Bacille de Koch (injections intra-hépatiques : 6 animaux) (inoculations sous-cutanées : 15 animaux)	134

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
INTRODUCTION.	9

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE DES HÉPATO-PANCRÉATITES

CHAPITRE PREMIER.	15
CHAPITRE II.	30
CHAPITRE III.	48
CHAPITRE IV.	53

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE HISTOLOGIQUE DU PANCRÉAS AU COURS DES DIVERSES ALTÉRATIONS DU FOIE

CHAPITRE PREMIER. Le pancréas dans les cirrhoses veineuses.	69
CHAPITRE II. — — l'asystolie hépatique.	88
CHAPITRE III. — — la lithiase biliaire.	93
CHAPITRE IV. — — les cirrhoses biliaires.	105
CHAPITRE V. L'hépto-pancréatite dans le diabète.	111
CHAPITRE VI. Le pancréas dans la tuberculose hépatique.	125
CHAPITRE VII. — — la syphilis hépatique.	141
— — le cancer primitif du foie.	145
— — l'ictère grave.	147
— — les hépatites aiguës (abcès du foie, stéatose).	150
CHAPITRE VIII. La pancréatite hémorragique au cours des altérations du foie.	161
I. Les antécédents hépatiques.	162
II. Les lésions des organes abdominaux.	171
III. Les lésions histologiques du pancréas.	173
VI. Conclusions.	175

TROISIÈME PARTIE

HISTOGENÈSE ET PATHOGENIE DES PANCRÉATITES

AU COURS DES ALTÉRATIONS DU FOIE

CHAPITRE PREMIER. Voies d'accès des agents pathogènes	181
I. L'hépatopancréatite par infection canaliculaire.	182
II. La cholécystopancréatite.	186
III. L'hépatopancréatite d'origine artérielle	190
CHAPITRE II. Les pancréatites et l'hypertension portale.	194
I. Les pancréatites scléreuses	195
Données cliniques.	195
Données expérimentales	200
II. La pancréatite hémorragique et l'hypertension portale	209
Données expérimentales	209
Données anatomo-cliniques	221
III. Histogenèse des pancréatites au cours de l'hyper- tension porte.	226
CHAPITRE III. Réactions comparées des deux glandes vis-à-vis des agents pathogènes	231
CHAPITRE IV. Des anticorps pancréatiques au cours des altérations du foie.	238
I. Technique.	240
A) Hétérotoxines — Macérations	240
B) Hétérotoxines — Nucléoprotéides	241
C) Autotoxines pancréatiques	243
II. Conclusions	246
CONCLUSIONS GÉNÉRALES.	251
BIBLIOGRAPHIE	257
TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE.	263

Vu :

Le Président de la Thèse,

GILBERT.

Vu :

Le Doyen,

D. LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD.

